



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK RİSKLİ METASTATİK OLMAYAN PROSTAT KANSERİNDE
NEOAJUVAN DOSETAKSEL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ömer Faruk BAHADIR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÜROLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK RİSKLİ METASTATİK OLMAYAN PROSTAT KANSERİNDE
NEOADJUVAN DOSETAKSEL TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Ömer Faruk BAHADIR

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Cenk Yücel BİLEN

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinden, tamamlanmasına kadar olan süreçte gösterdiği ilgi ve destekten dolayı değerli tez danışmanım Üroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Cenk Yücel Bilen'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren Hacettepe Üroloji ailesinin birbirinden değerli saygıdeğer üyelerine;

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her döneminde kıymetli desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili aileme;

Tüm bu süreçte değerli fikirleri ve manevi desteği ile bana güç veren sevgili eşim Dr. Gülsüm Kübra Bahadır'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ömer Faruk Bahadır

ÖZET

Bahadır Ö.F., Yüksek Riskli Metastatik Olmayan Prostat Kanseri Neoadjuvan Doksetal Tedavisinin Etkinliği. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara 2024. Prostat kanseri (PK) geniş spektrumunu nedeniyle tedavi seçiminde zorluklarla karşılaşılabilen bir hastalıktır. Yüksek riskli PK hastaları günümüzde bile tedavi prosedürü net olarak belirlenmemiş bir hasta grubudur. Uluslararası kılavuzlar lokal tedavi ile kombine edilen sistemik tedaviyi önermekle birlikte hangi lokal tedavinin hangi sistemik tedavi ile birlikte uygulanması gerektiği üzerine öneride bulunamamaktadır. Metastatik hastalar üzerinde etkinliği bilinen Doksetal kemoterapisinin bu hasta grubunda da etkin olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek riskli ve lokal ileri gruba giren hastalarda neoadjuvan doksetal kemoterapisi ile birlikte androjen deprivasyon tedavisi kombinasyonu değerlendirildi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2000-2023 yılları arasında prostat kanseri tanısı alarak retropubik radikal prostatektomi ya da robot yardımlı radikal prostatektomi yapılan 1701 adet prostat kanseri hastasından metastatik olmayan ve D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek risk grubuna giren (PSA >20 ng/mL veya ISUP derece 4-5 veya klinik T2c-4 veya N+) 107 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar neoadjuvan kemohormonal tedavi (3 haftada bir 75 mg/m² Doksetal, 3 ayda bir Leuprolid 22,5 mg) almış, ardından cerrahi tedavi uygulanmış (multimodal tedavi grubu) veya neoadjuvan tedavi uygulanmadan cerrahi tedavi almıştı (monoterapi grubu). Gruplar arasında biyokimyasal rekürrensiz sağkalım, genel sağkalım, metastazsız sağkalım, tümör derecesinde gerileme, kontinans ve erektil fonksiyonel sonuçlar gibi çeşitli parametreler karşılaştırıldı. 172 hastanın 35'i neoadjuvan tedavi almış, 72'sine ise yalnızca cerrahi tedavi uygulanmıştı. Medyan takip süresi 34,5 (4-140) aydı. Multimodal tedavi grubunda 15 (%44,1) kişide, monoterapi grubunda 28 (%40,6) kişide biyokimyasal nüks görüldü. 5 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağkalım oranları monoterapi grubu için %45,4 ± %8,3 multimodal tedavi grubu için %41,9 ± %12,1 olarak hesaplandı (HR: 0,79, %95 GA: 0,41-1,52, p=0,494). Lenf nodu tutulumu olan multimodal tedavi grubu hastalarda 2 yıllık BRS oranı %63,0 ± %12,3 iken monoterapi grubu hastalarda %20,0 ± %17,9 idi (HR: 0,16, %95 GA: 0,03-0,74, p=0,019). Multimodal tedavi grubunda 8 kişide (%22,8), Olumsuz Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (Common Terminology Criteria for Adverse Events; CTCAE) sınıflamasına göre derece 3 ve 4 yan etki görüldü. Tedaviye bağlı ölüm ve sekonder kanser gelişimi görülmedi. Clavien Dindo sınıflamasına göre multimodal tedavi grubunda 5 (%14,2) kişide derece 2, 3 (%8,5) kişide derece 3 komplikasyon görüldü. Monoterapi grubunda ise 3 (%4,1) kişide derece 2, 1 (%1,4) kişide derece 3, 1 (%1,4) kişide ise derece 4 komplikasyon görüldü. Hasta grupları arasında cerrahi komplikasyonlar açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,245). Bulgular neoadjuvan kemohormonal tedavinin cerrahi komplikasyonları artırmadan ve tolere edilebilir yan etki oranları ile yüksek riskli PK hastalarında güvenli bir şekilde kullanılabilmesi ve lenf nodu invazyonu olan yüksek riskli PK hastalarında biyokimyasal rekürrensiz sağkalım süresini uzatacağını destekliyordu. Genel sağ kalım ve metastazsız sağ kalım açısından ise neoadjuvan tedavinin bir avantaj sağlamadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Yüksek Riskli Prostat Kanseri, Neoadjuvan tedavi, Doksetal, Kemohormonal tedavi

ABSTRACT

Bahadir O.F., The Efficacy of Neoadjuvant Docetaxel Therapy in High-Risk Non-Metastatic Prostate Cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, Thesis in Urology. Ankara 2024.

Prostate cancer (PCa) is a disease that presents challenges in treatment selection due to its broad spectrum. Currently the treatment protocol for high-risk PCa patients remains unclear. International guidelines recommend combining local therapy with systemic therapy, however, it is not clear which local or systemic therapy should be chosen. Docetaxel chemotherapy, known for its efficacy in metastatic patients, is also considered potentially effective in this patient group. This study evaluated the combination of neoadjuvant docetaxel chemotherapy with androgen deprivation therapy in patients classified as high-risk and locally advanced according to the D'Amico risk classification. Among 1701 prostate cancer patients diagnosed and treated with retropubic radical prostatectomy or robot-assisted radical prostatectomy between 2000 and 2023 at Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, 107 non-metastatic patients categorized as high-risk according to the D'Amico risk classification (PSA >20 ng/mL or ISUP grade 4-5 or clinical T2c-4 or N+) were included in the study. Patients received neoadjuvant chemohormonal therapy (75 mg/m² Docetaxel every 3 weeks, 22.5 mg Leuprolide every 3 months) followed by surgical treatment (multimodal therapy group) or surgical treatment without neoadjuvant therapy (monotherapy group). Various parameters such as biochemical recurrence-free survival, overall survival, metastasis-free survival, tumor downstaging, continence, and erectile functional outcomes were compared between the groups. Of the 172 patients, 35 received neoadjuvant therapy, and 72 underwent surgical treatment only. The median follow-up period was 34.5 (4-140) months. Biochemical recurrence occurred in 15 (44.1%) patients in the multimodal therapy group and 28 (40.6%) in the monotherapy group. The 5-year biochemical recurrence-free survival rates were 45.4 ± 8.3% for the monotherapy group and 41.9 ± 12.1% for the multimodal therapy group (HR: 0.79, 95% CI: 0.41-1.52, p=0.494). Among patients with lymph node involvement, the 2-year biochemical recurrence-free survival rate was 63.0 ± 12.3% in the multimodal therapy group and 20.0 ± 17.9% in the monotherapy group (HR: 0.16, 95% CI: 0.03-0.74, p=0.019). Grade 3 and 4 adverse effects, according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), were observed in 8 (22.8%) patients in the multimodal therapy group. There were no treatment-related deaths or secondary cancer developments. In the multimodal therapy group, 5 (14.2%) patients experienced grade 2 complications, and 3 (8.5%) had grade 3 complications according to the Clavien-Dindo classification. In the monotherapy group, 3 (4.1%) patients experienced grade 2 complications, 1 (1.4%) had grade 3, and 1 (1.4%) had grade 4 complications. No significant difference in surgical complications was found between the patient groups (p=0.245). The findings supported that neoadjuvant chemohormonal therapy could be safely used in high-risk PCa patients without increasing surgical complications and with tolerable adverse effect rates, extending biochemical recurrence-free survival in high-risk PCa patients with lymph node invasion. However, neoadjuvant therapy did not provide an advantage in terms of overall survival and metastasis-free survival.

Keywords: High risk prostate cancer, Neoadjuvant treatment, Docetaxel chemotherapy, Chemohormonal treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	1
1.2. Hipotez	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi	3
2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi	5
2.2.1. Aile Öyküsü/Hereditör Prostat Kanseri	5
2.2.2. Germline Mutasyonlar ve Prostat Kanseri	6
2.2.3. Risk Faktörleri	7
2.3. Evreleme ve Sınıflandırma	9
2.3.1. Evreleme	9
2.3.2. Gleason skoru ve International Society of Urological Pathology (ISUP) 2019 derecesi	10
2.4. Tanısal Değerlendirme	13
2.4.1. Tarama ve Erken Teşhis	13
2.4.2. Klinik Tanı	14
2.5. Prostat Biyopsi Patolojisi	19
2.6. Klinik Evreleme	22
2.6.1. T evresi	22
2.6.2. N evresi	23
2.6.3. M evresi	24
2.7. Risk Değerlendirmesi	24

2.8. Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Tedavi	26
2.8.1. Yüksek Riskli Lokalize Hastalık Tedavisi	27
2.8.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi	28
2.8.3. Neoadjuvan Kemohormonal Tedavi	31
3. OLGULAR VE YÖNTEM	33
3.1. Olgular	33
3.2. Yöntem	34
3.2.1. Tanı ve Tedavi prosedürleri	34
3.2.2. Takip prosedürü	35
3.3. İstatistik	35
4. BULGULAR	37
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri	37
4.2. Tedavi Protokollerine Dair Veriler	38
4.2.1. Kemoterapi	38
4.2.2. Hormonal tedavi	40
4.2.3. Cerrahi Tedavi	41
4.3. Patolojik Veriler	43
4.4. Takip Verileri	46
5. TARTIŞMA	55
5.1. Sağ Kalım	55
5.2. NEOADJUVAN Kemoterapi Yan Etkileri	57
5.3. Patolojik Sonuçlar	58
5.4. Cerrahi Tedavi Ve Komplikasyonları	59
5.5. Kısıtlılıklar	61
6. SONUÇ	63
7. KAYNAKLAR	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸F-NaF	: ¹⁸ F-sodyum florür
4K Skor	: The Four Kallikrein Test
5-ARİ	: 5-alfa-redüktaz inhibitörü
⁶⁸Ga-PSMA PET/BT	: ⁶⁸ Ga işaretli prostat spesifik membran antijeni PET/BT
^{98m}Tc	: Teknesyum 99m
ADT	: Androjen Deprivasyon Tedavisi
ART	: Adjuvan Radyoterapi
AUA	: American Urological Association
BPH	: Benign Prostat Hipertrofisi
BRS	: Biyokimyasal Rekürrenssiz Sağ kalım
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CaPSURE	: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour
CKİ	: Charlson Komorbidite İndeksi
CS	: Cerrahi Sınır
cT	: Klinik T Evresi
CTCAE	: Common Terminology Criteria for Adverse Events
EAA	: Eğri Altında Kalan Alan
EAU	: European Association of Urology
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
ED	: Eretil Disfonksiyon
ePLND	: Genişletilmiş Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
EPU	: Ekstraprostatik uzanım
ESMO	: European Society of Medical Oncology
fPSA	: Serbest PSA
GA	: Güven Aralığı
G-CSF	: Granulocyte Colony Stimulating Factor
GS	: Gleason Skor
GSK	: Genel Sağ kalım

GUROC	: Genitourinary Radiation Oncologists of Canada
HPV	: Human Papilloma Virüs
HT	: Hormonal Tedavi
ICIQ-UI SF	: International Consultation on Incontinence Questionnaire- Urinary Incontinence Short Form
IIEF	: International Index of Erectile Function
IMRT	: Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
IPSS	: International Prostate Symptom Score
ISUP	: International Society of Urological Pathology
KSS	: Kanser Spesifik Sağ kalım
KT	: Kemoterapi
LHRH	: Luteinizan Hormon Salgılatıcı Hormon
LN	: Lenf Nodu
LND	: Lenf Nodu Diseksiyonu
LNİ	: Lenf Nodu İnvazyonu
LRP	: Laparoskopik Radikal Prostatektomi
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MMT	: Multimodal Tedavi
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Metabolik sendrom
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MT	: Monoterapi
NA	: Neoadjuvan
NAD	: Neoadjuvan Dositaksel Kemoterapisi
NAHT	: Neoadjuvan Hormonal Tedavi
NAKHT	: Neoadjuvan Kemohormonal Tedavi
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NICE	: National Institute for Health and Clinical Excellence
PCA3	: Prostat Kanseri Geni 3 (Prostate Cancer Gene 3)

PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PHI Test	: Prostate Health Index Test
PI-RADS	: Prostate Imaging Reporting and Data System
PK	: Prostat Kanseri
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
PRM	: Parmakla Rektal Muayene
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
PSA-D	: PSA Dansitesi
PSMA	: Prostat Spesifik Membran Antijen
PTE	: Pulmoner Tromboemboli
RKÇ	: Randomize Kontrollü Çalışma
RP	: Radikal Prostatektomi
RRP	: Retropubik Radikal Prostatektomi
RT	: Radyoterapi
RYRP	: Robot Yardımlı Radikal Prostatektomi
SRT	: Kurtarma Radyoterapisi (Salvage Radiotherapy)
SV	: Seminal Vezikül
SVİ	: Seminal Vezikül İnvazyonu
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz
tPSA	: Total PSA
TRUS	: Transrektal Ultrasonografi
TURP	: Transüretal Prostat Rezeksiyonu
UICC	: Union for International Cancer Control
US	: Ultrasonografi
VMAT	: Hacimsel Yoğunluk Ayarlı Ark Tedavisi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 1. 2020 yılı için lokalizasyona göre tahmini kansere bağlı ölüm rakamları	3
Şekil 2. 2020 yılı için lokalizasyona göre tahmini kanser insidans ve prevalansı	4
Şekil 3. Bölgelere göre tahmini yaş standardize prostat kanseri insidansı	5
Şekil 4. Gleason derecelendirmesi şeması	11
Şekil 5. Dahil etme/Dışlama kriterleri	34
Şekil 6. Kür sayılarına göre PSA değerleri (ng/mL)	39
Şekil 7. Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım eğrileri	47
Şekil 8. LNİ olmayan hastalarda biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım eğrileri	48
Şekil 9. LNİ olan hastalarda biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım eğrileri	49
Şekil 10. PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler	51
Şekil 11. Genel sağ kalım eğrileri	52
Şekil 12. Metastazsız sağ kalım eğrileri	53
Şekil 13. ROC eğrileri	54

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 1. Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens için EAU risk grupları	1
Tablo 2. Aile Öyküsü ve Prostat Kanseri Riski	6
Tablo 3. Prostat Kanseri Riskini Artıran Germline Mutasyonlar	6
Tablo 4. Klinik Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması	10
Tablo 5. International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 derecelendirme sistemi	12
Tablo 6. PSA düzeyi ile prostat kanseri prevalansı ilişkisi	15
Tablo 7. Serbest PSA/Total PSA oranı ile PK oranı ilişkisi	15
Tablo 8. PI-RADS skoru ve PSA-D'ye göre klinik anlamlı PK riski	17
Tablo 9. Prostat biyopsi raporlarında belirtilmesi gerekenler	20
Tablo 10. RP sonrası patoloji raporlarında belirtilmesi gerekenler	22
Tablo 11. Çeşitli kuruluşların PK'de tedavi öncesi risk sınıflama sistemleri	26
Tablo 12. Gruplara göre ISUP dereceleri dağılımı	37
Tablo 13. Ek hastalıklar	38
Tablo 14. CTCAE derecelerine göre yan etkiler	40
Tablo 15. Clavien Dindo sınıflamasına göre cerrahi komplikasyonlar	43
Tablo 16. Biyopsi ve spesimenlerde ISUP dereceleri	44
Tablo 17. Lenf nodu invazyonu	46
Tablo 18. Hastaların Patolojik Sonuçları	46
Tablo 19. PSA parametreleri ROC analizi	53

1. GİRİŞ

1.1. Amaç

Prostat kanseri (PK), yeni tanı konan kanser vakalarının %7,3'ünü oluşturur ve dünya genelinde en yüksek insidansa sahip dördüncü kanserdir. Erkekler arasında ise akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kanser olup 5 yıllık prevalans açısından ise ilk sırada yer alır [1]. Buna bağlı olarak erkeklerde morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerinden biridir. PK tedavi gerektirmeden takip edilebilen düşük riskli hastalıktan, çeşitli tedavi seçeneklerinin kombinasyonlarına ihtiyaç duyan yüksek riskli hastalığa, çok geniş bir spektruma sahiptir. Bu durum hastalar için ideal tedavi seçiminde zorluklara sebep olmaktadır. Hastalığın sık görülmesi ve geniş bir spektrum barındırması uygun tedaviyi belirlemenin önemini ortaya koymaktadır. Bunun için hastaları çeşitli klinik özelliklerine göre gruplandıran farklı sistemler mevcuttur [2]. Bunlardan en yaygın kullanılanı D'Amico risk sınıflamasıdır (Tablo 1) [3]. Bu sınıflama, hastaların 3 yıllık biyokimyasal rekürrens risklerini düşük, orta ve yüksek olmak üzere 3 gruba ayıran bir sistemdir. İlk olarak 1998 yılında D'Amico ve arkadaşları tarafından oluşturulan bu sınıflama, yıllar içinde yenileri geliştirilmiş olsa da hala yaygın olarak klinik kullanımda olan bir sistemdir. Avrupa Üroloji Derneği (*European Association of Urology*, EAU), D'Amico sınıflamasını baz alarak oluşturduğu risk sınıflama sisteminin kullanılmasını önermektedir [4].

Tablo 1. Lokalize ve lokal ileri prostat kanserinde biyokimyasal rekürrens için EAU risk grupları

Tanım			
Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	
PSA <10 ng/mL ve GS <7 (ISUP grade 1) ve cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL veya GS 7 (ISUP grade 2/3) veya cT2b	PSA >20 ng/mL veya GS >7 (ISUP grade 4/5) veya cT2c	Herhangi bir PSA Herhangi bir GS (Herhangi bir ISUP grade) cT3-4 or cN+
Lokalize			Lokal ileri
GS: Gleason skoru, ISUP: International Society for Urological Pathology, PSA: Prostat spesifik antijen			

Bu sınıflamaya göre düşük, orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için kılavuzlarda farklı tedavi yaklaşımları önerilmektedir. Ancak tedavi seçimi üzerine

halen kesin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Özellikle rekürrens açısından diğer gruplara göre daha yüksek risk altında olan hastalarda ek tedavi gerekliliği net olsa bile, bu tedavinin ne olacağı (kemoterapi/hormonal tedavi/kemohormonal tedavi) ve ne zaman (neoadjuvan/adjuvan) verileceği konusunda netlik yoktur. Dositaksel kemoterapisinin metastatik hastalarda etkinliğinin gösterilmesi bu tedavinin rekürrens ve metastatik progresyon açısından riskli olan bu grup hastada kullanımını gündeme getirmiştir. Neoadjuvan dosetaksel kemoterapisinin (NAD) yüksek riskli prostat kanseri hastalarında etkisinin bu grup hastaların tanı anında kastrasyona dirençli kanser hücreleri taşıyor olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [5,6]. Dolayısıyla NAD'nin androjen deprivasyon tedavisine (ADT) dirençli olan bu hücrelere etkisi sayesinde yüksek riskli hastalarda ameliyat sonrası rekürrensi azaltıp sağ kalımı artırması olası görünmektedir. Ancak literatürde bu tedaviyle ilgili kesin öneride bulunulacak kadar güçlü veri bulunmamaktadır.

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda 2000-2023 yılları arasında prostat kanseri tanısı alarak EAU risk sınıflamasına göre yüksek riskli ve lokal ileri gruba giren hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilerek, neoadjuvan dosetaksel kemoterapisi ve beraberinde androjen deprivasyon tedavisi alan hastalar (multimodal tedavi) ile neoadjuvan (NA) tedavi almadan radikal prostatektomi yapılan (monoterapi) hastalar arasında sağ kalım, tümör derecesinde gerileme, fonksiyonel sonuçlar gibi çeşitli parametreleri karşılaştırmayı hedefledik.

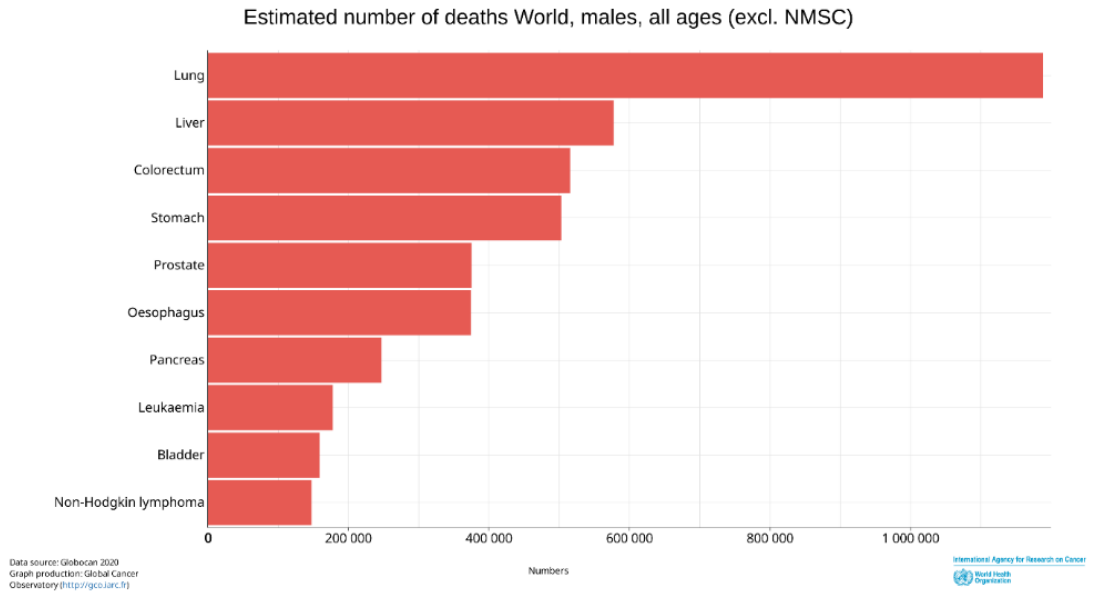
1.2. Hipotez

EAU risk sınıflamasına göre yüksek risk ve lokal ileri prostat kanseri grubuna giren metastatik olmayan prostat kanseri hastalarında radikal prostatektomi (RP) öncesi neoadjuvan ADT ve dosetaksel kemoterapisi biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalımı (BRS) artırabilir.

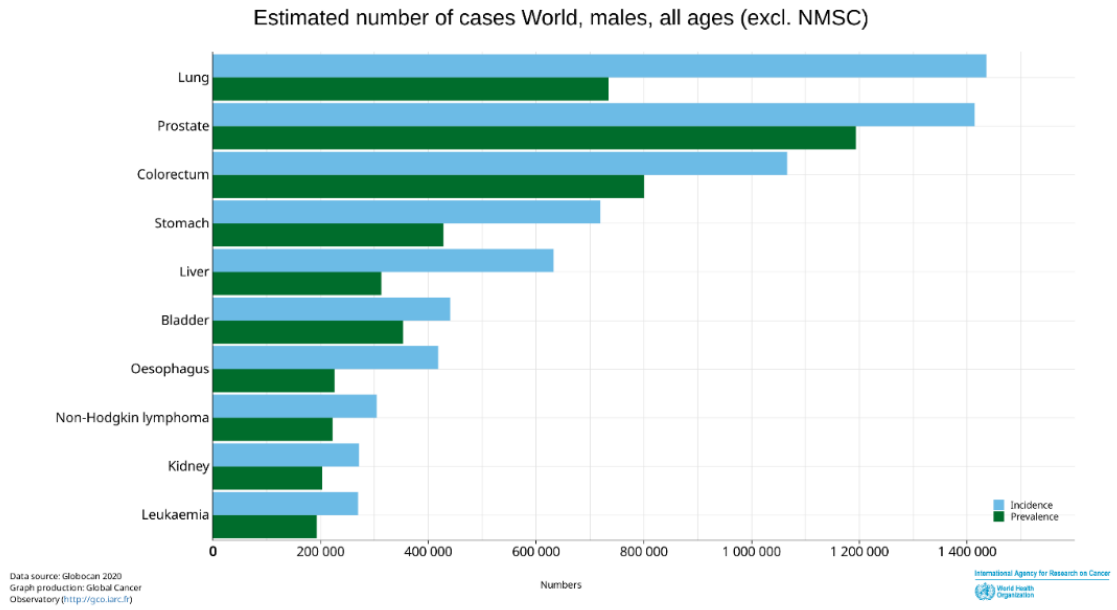
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Prostat Kanseri Epidemiyolojisi

Prostat kanseri dünya genelinde erkeklerde %14.1'lik oranla ikinci en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerin en sık 5. sebebidir (Şekil 1). 2020 yılı için tahmini prevalansı tanıdaki artış ve tedavideki gelişmelerle birlikte akciğer kanserinin üzerindedir (Şekil 2) [1].

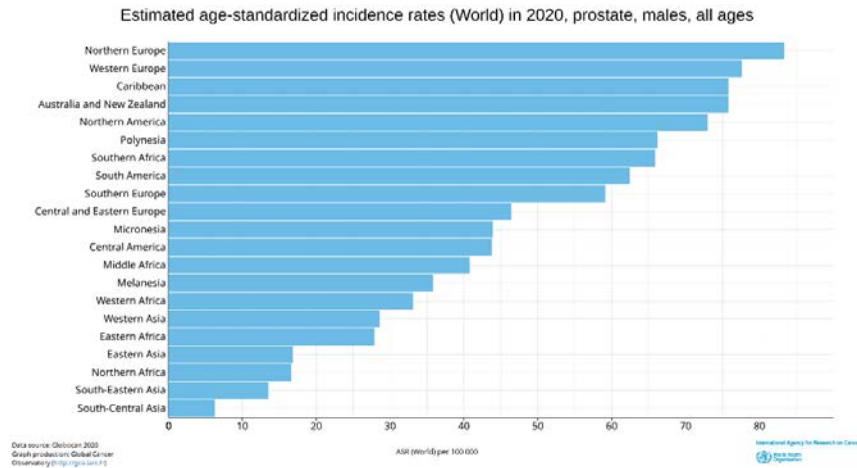


Şekil 1. 2020 yılı için lokalizasyona göre tahmini kansere bağlı ölüm rakamları (Melanom dışı deri kanserleri hariç tutularak hesaplanan) [1]



Şekil 2. 2020 yılı için lokalizasyona göre tahmini kanser insidans ve prevalansı (Melanom dışı deri kanserleri hariç tutularak hesaplanan) [1]

Otopsi çalışmalarında PK prevalansı 30 yaş altı erkeklerde %5 (%3-8) olup her dekatta riskin 1,7 kat arttığı ve 79 yaş üstü erkeklerde ise prevalansın %59 (%48-71) olduğu bildirilmiştir [7]. Otopsi serilerindeki PK sıklığı etnik kökene ve coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir [8]. PK insidansında ise bu farklılık prostat spesifik antijen (PSA) taramasının kullanılma sıklığına, etnik köken çeşitliliğine ve toplum yaş ortalamasına bağlı olarak daha belirgindir [9]. İnsidans, Kuzey Avrupa bölgesinde en yüksek (2020 yılında 100.000’de 83.4) iken Güney Asya’da en düşüktür (2020 yılında 100.000’de 6.3) (Şekil 3) [1].



Şekil 3. Bölgelere göre tahmini yaş standardize prostat kanseri insidansı [1]

Mortalitede değişkenlik daha az olmakla birlikte Afrika kökenlilerde yüksek, Asya’da ise düşüktür [10]. Batı ülkelerindeki Afrika kökenli erkeklerde tanı anında daha ileri evre hastalığa sahip olma ve ameliyat sonrası progresyon riski daha yüksektir [11]. İnsidans ve mortalitedeki bu değişkenlik çevresel faktörlerin PK üzerine etkisine bağlıdır.

2.2. Prostat Kanseri Etiyolojisi

2.2.1. Aile Öyküsü/Hereditör Prostat Kanseri

Aile öyküsü ve etnik kökenin PK riskini artırması genetik bir eğilime işaret etmektedir. Aile öyküsü ile ilişkili PK iki farklı şekilde adlandırılır. Hereditör PK; aynı ailede ≥ 3 hasta veya ardışık 3 kuşakta PK veya 55 yaşın altında tanı alan ≥ 2 hasta akraba olması, ailesel PK; soyağacının aynı tarafındaki ≥ 2 birinci veya ikinci derece akrabada PK olması olarak tanımlanır. Hereditör PK hastalık başlangıç yaşında 6-7 yıl kadar gerileme ile ilişkili olsa bile hastalık seyri veya yüksek evreli hastalık ile ilişkili değildir [12]. Hereditör PK’nde risk ailesel PK’nden veya hereditör meme-over kanseri, Lynch sendromu gibi ailesel sendromlarda olduğundan daha yüksektir. PK için ailesel risk faktörleri, hastalık başlangıç yaşı, hasta akraba sayısı ve yakınlık derecesidir [13].

2011’de yayınlanan bir meta-analizde, birinci derece akrabalarından bir kişide PK görülen erkeklerde genel populasyona göre riskin yaklaşık 2.5 kat, 2 veya daha fazla kişide PK görülenlerde yaklaşık 4.5 kat arttığı gösterilmiştir (Tablo 2) [14]. 2015 yılında yayınlanan başka bir çalışmada ise 1. derece akrabalarından birinde PK olmasının riski 2.47 (2.20-2.79) kat artırdığı, 2 veya daha fazla kişide PK olmasının riski 5.68 (2.75-11.74) artırdığı gösterilmiştir [15].

Tablo 2. Aile Öyküsü ve Prostat Kanseri Riski

Aile öyküsü	Rölatif risk (%95 Güven Aralığı)
1. derece akrabalarından bir kişide PK	2.48 (2.25–2.74)
Babada PK	2.35 (2.02–2.72)
Kardeşte PK	3.14 (2.37–4.15)
<65 yaş 1. derece akrabada PK	2.87 (2.21–3.74)
≥65 yaş 1. derece akrabada PK	1.92 (1.49–2.47)
≥2 1. derece akrabada PK	4.39 (2.61–7.39)
2. derece akrabada PK	2.52 (0.99–6.46)

2.2.2. Germline Mutasyonlar ve Prostat Kanseri

Yapılan genom çalışmaları sonucu PK riski ile ilişkili 100’den fazla lokus tanımlanmıştır. 2019 yılında yayınlanan bir kohort çalışmasında PK vakalarının %15.6’sının germline mutasyonu taşıdığı ve bunun %10.9’luk kısmının DNA tamir genlerinde olduğu bildirilmiştir [16]. En sık mutasyon görülen genler BRCA2 (%4.5), CHEK2 (%2.2), ATM (%1.8) ve BRCA1 (%1.1) genleridir (Tablo 3).

Tablo 3. Prostat Kanseri Riskini Artıran Germline Mutasyonlar

Gen	Rölatif Risk
BRCA2	2.5-4.6 (≤55 yaş başlangıç için 8-23)
CHEK2	3.3
ATM	6.3 (metastatik PK için)
BRCA1	1.8-3.8 (≤65 yaş başlangıç için)
HOXB13	3.4-7.9

BRCA mutasyonu daha agresif hastalıkla ve lokal terapi sonrası daha kötü sonuçlarla ilişkilidir [17,18]. 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada ise BRCA mutasyonları ile oluşan PK’lerde Gleason derecesi 8 ve üstü olan tümör, evre T3-4 tümör, lenf nodu tutulumu ve tanı anında metastatik hastalık bulunma riskinin daha

yüksek olduğu gösterilmiştir [19]. Geniş mutasyon taramalarının teknik olarak zorluğu nedeniyle BRCA2 ve HOXB13 genlerinin olumsuz kanser öykülü aileleri olan kişilerde taranmasını öneren yayınlar mevcuttur [20].

2.2.3. Risk Faktörleri

Prostat kanseri gelişiminde rol aldığı düşünülen çeşitli çevresel faktör vardır ancak henüz hiçbir koruyucu yöntem tanımlanamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde doğan Asya kökenli erkeklerin PK'ne yakalanma riski sonradan buraya göç edenlerin yaklaşık iki katı kadardır [21]. Bu durum çevresel ve diyetel faktörlerin PK gelişimindeki önemini ortaya koymaktadır. PK için risk faktörleri metabolik, diyetel ve hormonal olarak üç ana başlık altında toplanabilir.

2.2.3.1. Metabolik faktörler

Metabolik sendromun (MS) hipertansiyon ve bel çevresi kalınlığı (>102 cm) komponentleri tek başına bulunduğu PK riskini anlamlı olarak yükseltir ancak 3 ve daha fazla MS komponenti bulunanlarda risk istatistiksel olarak düşüktür [21,22].

Metformin kullanımının PK riskini azalttığını gösteren yayınlar bulunsa da literatürde kesin bir ilişki olduğunu kesin olarak ortaya koyacak yeterli kanıt bulunmamaktadır [23].

Total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri PK gelişimine etkisi yoktur [24]. Statin kullanımının ise PK'ye etkisi tartışmalıdır. 2013 yılında yayınlanan bir randomize kontrollü çalışma ve 2015 yılında yayınlanan bir vaka kontrol çalışması statin kullanımı ile PK arasında bir ilişki gösteremezken, 2022 yılında yayınlanan bir meta-analiz statin kullanımının PK riskini azalttığını ortaya koymuştur [22,25,26].

Obezite (≥ 30 kg/m²) düşük riskli PK (Gleason <7) riskini azaltmakta, ancak yüksek riskli (Gleason ≥ 7) kanser riskini ve kanser spesifik mortaliteyi artırmaktadır [27,28].

2.2.3.2. Diyetel faktörler

Çeşitli diyetel faktör ile PK ilişkisi araştırılmış ancak spesifik bir faktör için kesin bir ilişki ortaya koyacak kanıtlar sağlanamamıştır. Dolayısıyla etkin bir korunma önerisi yapılamamaktadır.

Aşırı alkol tüketimi (>168 gram/hafta) ve hiç alkol tüketmemek PK riskini artırmakta ve kanser spesifik sağ kalımı (KSS) azaltmaktadır [29]. Alkol miktarı ile PK riski arasında doz-yanıt ilişkisi bulunmaktadır [30]. Süt ürünleri tüketiminin yüksek miktarda protein alımına bağlı olarak PK riski ile zayıf bir korelasyonu bulunmaktadır [31]. Kahve tüketimi ise miktarı arttıkça PK riskini azaltan bir faktördür [32].

Meta-analizlerde pişmiş domates tüketiminin ve likopenlerin PK görülme sıklığı üzerinde olumlu etkisine yönelik bir eğilim tespit edilmiştir [33,34]. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda (RKÇ) likopenler ile PK insidansı arasında ilişki bulunamamıştır [35].

Et tüketiminin PK ile ilişkisi net olmamakla birlikte PK riskini artırabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [36]. Soya tüketiminin prostat kanseri riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte ileri evre hastalık riskini artırdığı da bildirilmiştir [37,38].

D vitamininin hem düşük hem de yüksek değerleri PK ile ilişkilidir ve yüksek dereceli hastalıkla ilişkisi daha güçlüdür [39]. Agresif prostat kanseri ile tırnak selenyum düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Ancak selenyum ve vitamin E takviyelerinin prostat kanseri insidansını etkilemediği saptanmıştır [40,41].

2.2.3.3. Hormonal faktörler

5-alfa redüktaz inhibitörlerinin (5-ARİ) düşük dereceli PK riskini azalttığı gösterilmişse de hem yüksek dereceli PK riskini artırma ihtimali bulunduğu için, hem de PK'ne bağlı mortaliteyi etkilemediği için PK'yi önlemek amacıyla kullanımı önerilmemektedir [42]. Hipogonadal erkeklerde testosteron takviyesinin PK riskini artırmadığı ve serbest testosteron düzeyinin düşük olduğu erkeklerde PK riskinin ortalama toplumdan daha düşük olduğu gösterilmiştir [43,44].

2.2.3.4. Diğer faktörler

İnflamatuvar barsak hastalığı olan erkeklerde ISUP derecesi 2 ve üstü prostat kanseri için risk yaklaşık 4 kat artmıştır [45]. Gonore, PK insidansında artışa sebep olur [46]. Sigara kullanımı, PK'ye bağlı ölüm riskini artırır ve bırakıldıktan sonra bile agresif tümör ve kötü prognoz ile ilişkilidir [47,48]. Mesleki kadmiyum maruziyeti, PK riski ile ilişkilidir [49]. Human papilloma virüs (HPV) tip 16, PK riskini artırır [50]. Ultraviyole radyasyon maruziyeti, sünnet olmak ve sık ejakülasyonun (ayda 20'den fazla) PK riskini azalttığına dair çalışmalar mevcuttur [51-53].

2.3. Evreleme ve Sınıflandırma

2.3.1. Evreleme

Tümör sınıflama sistemlerinin amacı benzer klinik özellikleri olan hastaları aynı gruplarda birleştirerek prognoz belirlerken, tedavi önerilerini belirlerken, klinik çalışmalarda homojen hasta popülasyonları oluştururken ortak özelliklerden faydalanmaktır. En sık kullanılanlar evreleme için Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği'nin (Union for International Cancer Control, UICC) TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sınıflaması (Tablo 4) ve radikal prostatektomi (RP) veya eksternal radyoterapi (External Beam Radiotherapy, EBRT) sonrası biyokimyasal rekürrens riski açısından hastaları gruplayan EAU risk sınıflamasıdır (Tablo 1) [54].

Tablo 4. Klinik Tümör, Nod, Metastaz (TNM) sınıflaması

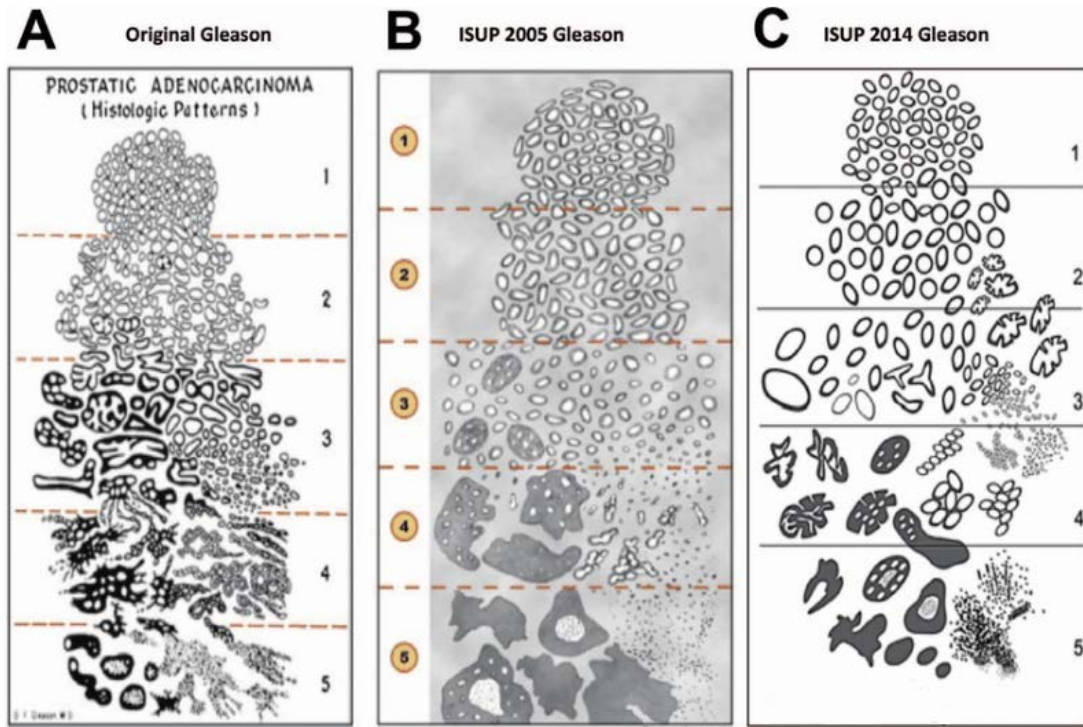
T- Primer tümör	
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait bulgu yok
T1	Klinik olarak saptanamayan tümör (palpe edilemiyor, görüntülenemiyor)
T1a	Rezeksiyon materyalinin %5 veya daha azında rastlantısal histolojik tümör
T1b	Rezeksiyon materyalinin %5'inden çoğunda rastlantısal histolojik tümör
T1c	PSA yüksekliği nedeniyle yapılan iğne biyopsisinde saptanan tümör
T2*	Prostata sınırlı tümör
T2a	Bir lobun yarısı veya daha azını tutan tümör
T2b	Bir lobun yarısından çoğunu tutan tümör
T2c	Her iki lobu tutan tümör
T3	Prostat kapsülü dışına yayılım gösteren tümör
T3a	Tek veya iki taraflı prostat kapsülü dışına uzanan tümör
T3b	Tek veya iki taraflı seminal vezikül invazyonu
T4	Tümör fiske veya seminal vezikül dışı yapılara invazyon gösteriyor (eksternal sfinkter, rektum, levator kasları, pelvik duvar)
N- Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M- Uzak Metastaz	
M1a	Bölgesel olmayan (kemik pelvis dışı) lenf nodu metastazı
M1b	Kemik metastazı
M1c	Diğer uzak metastaz

*UICC artık T2 subgruplarının kullanılmasını önermemektedir.

2.3.2. Gleason skoru ve International Society of Urological Pathology (ISUP)

2019 derecesi

Gleason sistemi, nispeten düşük büyütmeye tanımlanan tümörün glandüler paternine dayanmaktadır. İlk olarak 1960'lı yıllarda tanımlanmış ve günümüze kadar değişikliklere uğramış olsa da en yaygın kullanılan histolojik sınıflamadır. Bu skora sistemi tümörün glandüler morfolojisine dayanmakta olup sitolojik özellikler tümör derecesinde rol oynamaz (Şekil 4) [55,56]. Tümörün glandüler yapısına 1'den 5'e kadar bir derece verilir; 1 en iyi diferansiye, 5 ise en kötü diferansiye olandır. Ancak 2005 ve sonraki 2014 ISUP toplantılarında Gleason 1 ve 2 dereceleri elenmiştir [57,58].



Şekil 4. Gleason derecelendirmesi şeması [59]

Orijinal Gleason sisteminde en yaygın ve ikinci en yaygın dereceler birleştirilir, ancak 2005 yılında sistem üç farklı patern varlığında belirli bir kordaki en yaygın ve en yüksek dereceli paternlerin birleştirilmesi şeklinde güncellenmiştir [57,60]. %5'in altında görülen paternler sekonder olarak yazılmamalı, tersiyer (üçüncü) patern olarak ayrıca not edilmelidir. Bir tümörün yalnızca bir histolojik modeli varsa her iki modele de aynı derece atanır. Teorik olarak Gleason skorları, Gleason paterni 1 tümörden oluşan tümörleri temsil eden 2 ($1+1=2$) ile tamamen diferansiye olmayan tümörleri temsil eden 10 ($5+5=10$) arasında değişir.

2014 ISUP derecelendirmesi toplam Gleason skoruna göre tümörleri 5 gruba ayırmıştır (Tablo 5). Bu sınıflamanın en önemli özelliği toplam Gleason skoru eşit olmasına rağmen prognoz açısından anlamlı farklılık gösteren Gleason (3+4) ve (4+3) tümörleri iki ayrı grupta ele almasıdır.

Tablo 5. International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 derecelendirme sistemi

Gleason skor	ISUP derecesi
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
9-10 (4+5, 5+4, 5+5)	5

Klinik olarak anlamlı PK tanımı morbidite ve mortaliteye yol açabilecek tümörler için kullanılır. Bu ayırım klinik olarak anlamlı olmayan PK'ye sahip hastaları gereksiz tedavi ile karşılaşabilecekleri olumsuz sonuçlardan korumak adına önemlidir. Özellikle PSA taramalarının yaygınlaşması ile erken teşhis sonucu klinik anlamlı olmayan PK sayılarının artması gereksiz tedaviden kaçınmanın önemini artırmaktadır [61]. RP spesimenlerinin incelendiği çalışmalarda ISUP derece 1 tümörlerde ekstraprostatik uzanım oranı (EPU) %0,3, biyokimyasal rekürrens oranı %3,5 olarak bulunmuş, seminal vezikül invazyonu (SVİ) ve lenf nodu metastazına ise rastlanmamıştır [62,63]. Bu nedenle ISUP derece 1 tümörler klinik olarak anlamlı olmayan PK olarak değerlendirilebilir. Ancak prostat biyopsisinde görülen ISUP derece 1 tümörlerde, yüksek dereceli komponentlerin yetersiz örneklenmesine bağlı olarak düşük de olsa metastaz ve hastalık spesifik mortalite riski vardır. Bu sebeple PK'nin klinik olarak anlamlı olup olmadığına karar verilirken hasta yaşı, biyopsi öncesi görüntüleme gibi hasta faktörleri ile birlikte değerlendirmekte fayda vardır. Ayrıca ISUP derece 1 tümörlerin daha yüksek dereceli tümörlere dönüşebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. ISUP derece 2 tümörler için ise bazı hastalar için tedavi geciktirilebilse de bu grup hastaların seçim kriterleri konusunda yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu sebeple genel olarak ISUP derece 2 ve üstü tümörler klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir.

2.4. Tanısal Değerlendirme

2.4.1. Tarama ve Erken Teşhis

Toplum taraması spesifik bir hastalık için risk altında olan bireyleri tespit etmek için asemptomatik erkeklerin sistematik muayeneden geçirilmesi olarak tanımlanabilir. Taramanın amaçları PK'ye bağlı ölümleri azaltmak ve hayat kalitesinin devamlılığını sağlamaktır. PK taraması üroloji alanındaki en tartışmalı konulardan biridir. 2018 yılında güncellenen 5 RKÇ'yi inceleyen bir meta-analizde PSA taramasının lokalize PK'de daha fazla olmak üzere PK tanısını artırdığı ve kanser spesifik sağ kalım ya da genel sağ kalımı artırmadığı rapor edilmiştir. PK'ye bağlı ölümlerde 1 azalma için yaklaşık olarak 1000 kişinin 10 yıl boyunca taranması gerektiği ve 1000 kişinin taranması sonucu 1 kişide sepsis, 3 kişide üriner inkontinans ve 25 kişide erektil disfonksiyon gelişeceği hesaplanmıştır [64].

EAU prostat kanseri kılavuzu 50 yaş üstü, aile öyküsü olan veya Afrika kökenli olan 45 yaş üstü ve BRCA2 mutasyonu taşıyan 40 yaş üstü erkeklerde, olası fayda ve zararlar konusunda bilgilendirerek PSA testi yapılmasını, yaşam beklentisi 15 yıldan az olan kişilerin erken teşhisten fayda görmeleri olası olmadığı için ise bu kişilerde PSA testi yapılmamasını önermektedir [4].

Tarama yapılan kişilerde PSA düzeyi ve parmakla rektal muayene (PRM) bulguları birlikte değerlendirilerek başlangıç riski belirlenmeli ve tarama sıklığına hasta özelinde karar verilmelidir. 40 yaş ve üstü, PSA düzeyi 1 ng/mL'den yüksek olan ve 60 yaş ve üstü PSA düzeyi 2 ng/mL'den yüksek olan erkeklerde 2 yıllık aralıklarla PSA takibi yapılabilir. Bu değerlerin altında PSA düzeyin olan ve aile öyküsü olmayan erkeklerde ise bu aralık 8 yıla kadar uzatılabilir.

Biyopsi kararı verilirken yaş, PSA düzeyi, PRM bulguları, prostat hacmi gibi klinik bilgileri kullanarak PK riskini hesaplayan araçlar kullanılabilir. Prostat MRG ile yapılan PI-RADS (Prostate Imaging Reporting and Data System) skorlaması da biyopsi kararı için yol göstericidir. PSA dansitesi (PSA-D) PK tanısı için PSA'ya üstün olmamasına rağmen risk hesaplama araçlarının en güçlü prediktörüdür. PSA-D ile PI-RADS skorunun birlikte kullanılması ile klinik olarak anlamlı prostat kanserleri yüksek

doğruluk ile yakalanabilmekte ve gereksiz biyopsilerin önüne geçilebilmektedir [65]. EAU kılavuzları PSA düzeyi 3-10 ng/mL, PRM bulguları normal olan asemptomatik erkeklerde biyopsi kararı verilirken risk hesaplama araçlarının ve prostat MRG kullanımını önermektedir [4].

Doku bazlı biyobelirteçlerin yanında çeşitli idrar ve serum biyobelirteçlerinin kullanımı da önerilmiş olup bu konudaki literatür verisi henüz yeterli değildir.

2.4.2. Klinik Tanı

Prostat kanserinden genellikle PRM ve/veya PSA düzeylerine dayanarak şüphelenilir. Kesin tanı, prostat biyopsisi ile histopatolojik olarak konulur.

2.4.2.1. Parmakla Rektal Muayene

PK vakalarının yaklaşık %18'i PSA düzeyinden bağımsız olarak yalnızca şüpheli DRE ile tespit edilir. PSA düzeyi <2 ng/mL olan hastalarda şüpheli bir PRM'nin pozitif prediktif değeri (PPD) %5-30'dur [66]. Anormal PRM bulguları, daha yüksek ISUP derecesi ile ilişkilidir ve aktif izlem altındaki erkeklerde klinik olarak anlamlı PK'yi öngörür ve MR ve biyopsi için bir endikasyondur [67,68].

2.4.2.2. Prostat Spesifik Antijen

PSA, prostat bezi epitelinden salgılanan bir serin proteazdır ve seminal sıvıdaki semenojelinleri parçalayarak semenin likefiye edilmesini, buna bağlı olarak da spermatozoanın salınabilmesini sağlar [69]. Seminal sıvıya yüksek konsantrasyonlarda (mililitre başına miligram) salgılanır ve kanda bağlı ve serbest formlarda dolaşır. 1979 yılında insan serumunda tespit edilen PSA PK'nin hem tanısında, hem izleminde hem de evrelendirmesinde kullanılır [70]. En önemli dezavantajı kansere spesifik olmamasıdır. Benign prostat hipertrofisi (BPH), prostatit ve prostatın diğer benign hastalıklarında da yükselebilir. Ayrıca yaşa, ırka ve prostat hacmine bağlı da değişkenlik gösterir. Buna rağmen prognostik değerini korumakta ve yaygın olarak kullanılmaktadır. PSA, androjenlerden ve dolayısıyla hormonal tedavilerden de oldukça etkilenmekte olup yorumlanırken bunlar mutlaka göz

önünde bulundurulmalıdır. Finasterid, Dutasterid gibi antiandrojenler PSA düzeyini yaklaşık %50 azaltabilir [71]. PSA için üzerinde görüş birliği sağlanabilmiş bir eşik değer yoktur. 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada PSA değeri 4 ng/mL ve altında olan erkekler arasında PK oranının %15.2 olduğu ve PSA düzeyi ile PK riskinin korele olduğu bulunmuştur (Tablo 6) [72].

Tablo 6. PSA düzeyi ile prostat kanseri prevalansı ilişkisi [72]

PSA (ng/mL)	Prostat Kanseri %	Gleason skor \geq 7 Prostat Kanseri %
0.0–0.5	6.6	0.8
0.6–1.0	10.1	1.0
1.1–2.0	17.0	2.0
2.1–3.0	23.9	4.6
3.1–4.0	26.9	6.7

Başlangıç PSA düzeyi 3-10 ng/mL olan hastalarda testi tekrarlamak biyopsi oranlarını %16.8 azaltmaktadır [73]. PSA'nın hastalık spesifik olmaması nedeniyle PK ve benign hastalıkların ayırımı için serbest PSA, PSA dansitesi, PSA artış hızı, PSA ikilenme zamanı gibi PSA türevleri kullanılır. Serbest PSA (fPSA) yaş, prostat hacmi, total PSA (tPSA) düzeyinden etkilenir [74]. f/tPSA oranı ise ırk veya 5-alfa redüktaz inhibitörlerinden (5-ARİ) etkilenmez [75,76]. Ancak f/tPSA oranı tPSA düzeyi 4-10 ng/mL olan hastalarda kullanılabilir olup tPSA >10 ng/mL olduğu durumlarda kullanımı önerilmez [77]. Bir çalışmada f/tPSA oranı <%10 olan kişilerde PK oranı %56, >%25 olan kişilerde ise %8 olarak bulunmuştur (Tablo 7) [73].

Tablo 7. Serbest PSA/Total PSA oranı ile PK oranı ilişkisi

fPSA/tPSA %	PK %
<10	56
10-15	28
15-20	20
20-25	16
>25	8

PSA dansitesi (PSA-D) serum PSA düzeyinin prostat hacmine bölünmesi ile elde edilir ve 0.15 ng/mL/cc eşik değerinin üstünde klinik anlamlı PK riski ile ilişkilidir [74,75]. PSA artış hızı (ng/dL/yıl) PSA'nın yıllık mutlak artış miktarıdır. 0.35 ng/dL/yıl üzerindeki artışlar PK mortalitesi ile ilişkilidir [76]. PSA ikilenme zamanı PSA düzeyinin

iki katına ulaşma süresini ifade eder. Tedavi sonrası takipte biyokimyasal nüksü öngörmek için kullanılır. 10 aydan kısa olduğu durumlarda sistemik nüks riski ile ilişkilidir [77,78].

2.4.2.3. Kan ve İdrar Biyobelirteçleri

“Prostate Health Index Test” (PHI Test) ve “The Four Kallikrein Test” (4K Skor) kanda bakılan belirteçler olup PSA düzeyi 2-10 ng/mL olan kişilerde PK’yi öngörmede f/tPSA’dan daha etkilidir [79,80]. Prostat Kanseri Geni 3 (Prostate cancer gene 3 (PCA3)) prostat masajı sonrası idrarda bakılan hastalığa özgü bir biyobelirteçtir. Biyopsi kararı verilirken ve klinik olarak anlamlı/anlamsız PK’nin ayırımında kullanılır.

2.4.2.4. Görüntüleme

Transrektal Ultrasonografi

Standart transrektal ultrasonografi (TRUS) PK tanısı için güvenilir bir yöntem değildir [81]. Bununla birlikte mikro-doppler, elastografi ve kontrastlı US gibi yeni sonografi modaliteleri tek başlarına kullanıldığında veya kombine şekilde (multiparametrik US) kullanıldıklarında PK tanısı için sonuçlar umut vericidir [82,83].

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans (MR) görüntülemenin ISUP derece ≥ 2 kanserlerin (özellikle >1 cm lezyonlar) tespiti ve lokalizasyonu için sensitivitesi kabul edilebilir düzeydedir [84,85]. 2019 yılında yayınlanan bir Cochrane meta-analizinde ISUP derece ≥ 2 kanserler için MR sensitivite ve spesifisitesi %91 ve %37 olarak, ISUP derece ≥ 3 için ise %95 ve %35 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada PI-RADS skoru için eşik 3 olarak belirlendiğinde ISUP derece ≥ 2 kanserlerin %11’i tanı alamazken %30 hastanın gereksiz biyopsiden korunmuş olacağı, bu eşik 4 olarak belirlendiğinde ise %28 hasta tanı alamazken %59 hastanın gereksiz biyopsiden korunacağı bildirilmiştir [86].

Klinik anlamlı PK riskini belirlerken gereksiz biyopsiden kaçınmak için PI-RADS skoru ve PSA-D’nin birlikte kullanılması faydalı olacaktır. 2021 yılında yayınlanan bir

derlemede daha önce biyopsi yapılmayan hastalar için PI-RADS skoru ve PSA-D gruplarına göre klinik anlamlı PK risk tablosu oluşturulmuştur (Tablo 8) [87]. Avrupa kılavuzlarında biyopsi yapılmadan önce prostat MR çekilmesi ve biyopsi kararı verilirken MR bulguları ile birlikte klinik özelliklerin de (PSA-D gibi) kullanılması önerilir [4].

Tablo 8. PI-RADS skoru ve PSA-D'ye göre klinik anlamlı PK riski

PI-RADS skoru	ISUP ≥ 2 PK Prevalansı	PSA-D risk grubu			
		Düşük <0,10	Orta-düşük 0,10-0,15	Orta-yüksek 0,15-0,20	Yüksek $\geq 0,20$
1-2	%6	%3*	%7*	%8*	%18**
3	%16	%4*	%13**	%29 [#]	%29 ^{##}
4-5	%62	%31 ^{##}	%54 ^{##}	%69 ^{##}	%77 ^{##}
Herhangi	%35	%11	%28	%47	%66

* Biyopsi düşünme, **Biyopsi düşün, #Kesinlikle biyopsi düşün, ##Biyopsi yap

2.4.2.5 Prostat Biyopsisi

Biyopsi kararı PSA düzeyi, PSA dansitesi ve diğer biyobelirteçler ve/veya şüpheli PRM bulguları ve/veya şüpheli görüntüleme bulguları sonucu verilir. Risk gruplaması gereksiz biyopsileri önlemek için kullanılabilir. Sadece PSA yüksekliği biyopsi kararı için yeterli değildir. PSA düzeyi birkaç hafta geçtikten sonra aynı laboratuvarında tekrarlanmalıdır [88]. Asemptomatik hastalarda ampirik antibiyotik kullanımı önerilmez [89]. Prostat biyopsisi US veya MR eşliğinde yapılabilir. Transperineal ve transrektal biyopsinin tanı koyma oranları birbirine benzer olmakla birlikte transperineal biyopsi daha düşük enfeksiyon oranları nedeniyle önerilmektedir [90]. Biyopsi tekrarlanması hasta bazında karar verilmesi gereken bir durumdur. PSA seyri, PSA dansitesi, PRM bulguları, ilk biyopsideki patolojik bulgular biyopsi tekrarlanmasını gerektirebilir. Sistemik biyopsi sonucu negatif gelen hastalarda prostat MR'ı çekilerek PI-RADS skoru >3 olması durumunda MR eşliğinde hedefe yönelik biyopsi yapılmalıdır. İlk biyopside atipik küçük asiner proliferasyon veya yüksek dereceli intraepitelyal neoplazi olan hastalar ile ilk biyopsisi negatif olan hastalar arasında tekrarlanan biyopside klinik olarak anlamlı PK görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur [91]. Bu nedenle güncel EAU kılavuzlarında bu patolojik bulguların varlığı biyopsi tekrarlanması endikasyonları

arasından çıkarılmıştır. Transüretal prostat rezeksiyonu (TURP) ise PK tanısı için kullanılmaması gereken bir yöntemdir [92]. 20'den fazla odaktan örnek alınan satürasyon biyopsisi ise tekrar biyopsilerinde kullanılan bir yöntemdir. Ancak negatif bir biyopsi veya MR sonrası klinik anlamlı PK riskinin çok düşük olması nedeniyle rutin olarak kullanımı önerilmemektedir [93].

Sistemik biyopsi hangi yöntemle yapıldığı farketmeksizin prostat apeksinden tabanına bilateral olabildiğince posterior ve lateralden periferel zondan en az 12 kadrandan (12'den fazla kadrandan alınması tanı oranlarını artırmaz) alınmalıdır [94]. Ek örnek alınacaksa PRM ile şüphelenilen veya MR'da görülen lezyondan birkaç adet (3-5) alınmalıdır. Mevcut literatürde görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerden herhangi birinin üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak MR hedefli biyopsiler arasında yapılan karşılaştırmada transperineal yolun sensitivitesi transrektal yoldan daha iyi bulunmuştur (sırasıyla %86, %73) [95].

Transperineal biyopsi sonrası enfeksiyon oranları transrektal biyopsiye göre anlamlı olarak düşüktür [96]. Transperineal biyopsi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımının enfeksiyon riski üzerine etkisi yoktur [97]. Transrektal biyopside ise rektal povidon iyot çözeltileri ve antimikrobiyal profilaksisi enfeksiyöz komplikasyonları azaltırken perineal cilt dezenfeksiyonunun enfeksiyon üzerine etkisi yoktur [98,99]. Lavman ile rektal hazırlık, lokal anestezi ilaç enjeksiyonu ve kaç kez yapıldığı, biyopsi iğnesinin boyutu ve tipinin enfeksiyon ile ilişkisi yoktur [100]. Transrektal biyopside profilaktik antibiyotik kullanımı enfeksiyon oranlarını düşürmektedir [101]. Geleneksel olarak florokinolonlar kullanılmaktadır ancak florokinolonlara direnç olması nedeniyle yerine seftriakson, aminoglikozid veya fosfomisin kullanılabilir. Bu durumda kombine tedavi verilmesi önerilir fakat henüz en uygun kombinasyon belirlenmemiştir. Fosfomisin florokinolonlardan üstün olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen yeterli kanıt mevcut değildir. Rektal sürüntü kültürü hedefe yönelik profilaksi için kullanılabilir. Lokal anestezinin ultrason eşliğinde periprostatik blok şeklinde yapılması önerilir [102].

İşlem öncesi lokal anestezi için 10 mL %2'lik lidokain bilateral prostat apeksinden tabanına doğru uygulanır. Lokal anestezi ajan ile intrarektal instilasyon

periprostatik infiltrasyondan daha az etkilidir [103]. MR eşliğinde yapılan biyopsilerde ve transperineal sistematik biyopsilerde lokal anestezinin 20 mL %0.5'lik bupivakain ve adrenalin (1/200.000) ile perineal cilde ve anüs anteriorundaki ciltaltı dokuya yapılması, ardından periprostatik blok yapılması önerilir.

Biyopsinin en sık görülen komplikasyonları hematüri (%53.4) ve hematospermi (%37.2) olmakla birlikte rektal kanama, üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE), ateş, üriner retansiyon, prostatit, epididimit gibi çok çeşitli komplikasyonlar görülebilir [104]. Mortalite son derece nadirdir ve genellikle sepsisin bir sonucu olarak görülür [105]. Transperineal biyopsinin transrektal biyopsiye göre daha düşük enfeksiyon oranı vardır ve hematüri, hematospermi ve üriner retansiyon oranları benzerdir [106].

Seminal vezikül (SV) biyopsisi sadece tedavi kararını etkileyecekse düşünülmelidir. Transizyonel zon biyopsisi ise sadece MR'da lezyon görüldüğü durumlarda veya tekrar biyopsilerinde yapılır [107].

2.5. Prostat Biyopsi Patolojisi

Prostat biyopsisinde alınan örnekler ayrı olarak değerlendirilir ve her örnekteki doku uzunluğu belirtilmelidir. Doku uzunluğu PK saptanma oranı ile korelasyon göstermektedir [108]. PK tipi ve alt tipleri (asiner adenokarsinom, duktal adenokarsinom, küçük/büyük hücreli nöroendokrin karsinom gibi) rapor edilmelidir. Gleason skoru 7 olan biyopsilerde Gleason derece 4 yüzdesi mutlaka verilmelidir. Gleason derece 4 yüzdesi prognostik öneme sahip olup aktif izlem protokollerinde dikkate alınır [109,110]. Kribriiform patern varlığı biyokimyasal rekürrens, metastatik hastalık ve hastalığa bağlı ölüm riskini artırmaktadır [111]. İntraduktal karsinomun biyokimyasal nüks ve kanser spesifik sağ kalımı olumsuz etkileyen yüksek dereceli prostatik intraepitelyal neoplaziden ayrımı önemlidir [112].

Her biyopsi sahası ayrı olarak raporlanmalı ve örneğin lokasyonu, histolojik tipi ve ISUP derecesi belirtilmelidir. Örnek negatifse spesifik benign patolojinin varlığından bahsedilmelidir. ISUP derecelendirmesi global veya en kötü dereceye göre yapılabilir. Global derecelendirme kanser açısından pozitif olan tüm korları var

olan Gleason derecelerinin tahmini boyutlarına göre raporlarken diğer sistem en yüksek Gleason derecesini dikkate alarak raporlar. İki raporlamanın birbirine üstünlüğü yoktur [113]. Gleason skoru ve ISUP derecesinin yanısıra intraduktal/invazif kribriiform patern varlığı da raporlanmalıdır. Lenfovasküler invazyon (LVi) ve ekstraprostatik uzanım (EPU) kötü prognoz göstergesi olduğu için tespit edildiğinde raporlanmalıdır [114].

Sistematik biyopside kanser pozitif korların oranı ve kor başına tümör tutulumunun boyutu, RP spesimenlerindeki ISUP derecesi, tümör hacmi, cerrahi sınır ve patolojik evre ile ilişkilidir ve biyokimyasal rekürrens (BKR), prostatektomi sonrası progresyon ve radyoterapi (RT) başarısızlığı için prediktiftir. Bu sebeple patoloji raporunda karsinom pozitif korların sayısı ve her bir kor için kanser tutulumunun boyutu belirtilmelidir (Tablo 9). Tümörün mm cinsinden uzunluğu ve karsinomun kordaki yüzdesi eşit prognostik etkiye sahiptir [115]. Tek korda >%50 kanser tutulumu bazı aktif izlem protokollerinde eşik değer olarak kabul edilir [116].

Tablo 9. Prostat biyopsi raporlarında belirtilmesi gerekenler [114]

Kanser tipi
Primer ve sekonder Gleason derecesi (her kor için ve genel)
International Society of Urological Pathology (ISUP) derecesi
Gleason skor 7 biyopsilerde Gleason derece 4 yüzdesi
İntraduktal/invaziv kribriiform karsinomun varlığı/yokluğu
Kanser pozitif biyopsi kor sayısı
Kanser ölçüsü (milimetre veya yüzde olarak)
Multipl kor sayılı MR hedefli biyopsilerde, bir lezyon başına toplam (veya bileşik) ISUP derecesi
Karsinom negatif MR hedefli biyopsi için spesifik iyi huylu patoloji (fibröz hiperplazi veya granülamatöz inflamasyon gibi)
Lenfovasküler invazyon, ekstraprostatik yayılım ve ejakülatör kanal/seminal vezikül tutulumu (bulunduğu durumlarda)

Radikal prostatektomi (RP) spesimenlerinin histopatolojik incelemesi PCa'nın patolojik evresini, histopatolojik tipini, derecesini ve cerrahi sınırlarını tanımlar. Patoloji raporu, klinik kararı etkileyen prognostik özellikler hakkında temel bilgileri sağlar. Tüm bilgilerin sağlanabilmesi için sinoptik raporlama veya kontrol listesi şeklinde raporlama önerilir (Tablo 10) [117]. Prostatektomi spesimenlerindeki ISUP derecesi, küçük (<%5) yüksek dereceli bileşenlerin ISUP derecelendirmesinin dışında

tutulması dışında çoğunlukla biyopsilerdekine benzer şekilde belirlenir. Minör (<%5) bir Gleason derece 4 veya 5 bileşenin varlığı, Gleason skoruna dahil edilmez, ancak varlığı raporlanır [114]. Multifokalite durumunda indeks lezyonun (en yüksek dereceye, evreye veya hacme sahip olan tümör) ISUP derecesi verilir. Ekstraprostatik uzanım (EPU) tümörün periprostatik yağ dokusuna, nörovasküler demet ya da anterior prostat gibi prostat glandının sınırları dışına uzanımı olarak tanımlanır. Mikroskopik mesane boynu invazyonu da EPU olarak tanımlanır. Rekürrens riski ile ilişkili olması nedeniyle EPU'nun yeri ve boyutunun bildirilmesi önemlidir [118]. Prostatın apeksinde iskelet kaslarının tutulumu EPU olarak değerlendirilmez. Tümör hacmi tümörün evresi, derecesi ve cerrahi sınır pozitifliği ile korelasyon göstermekle birlikte prognoz üzerine bağımsız etkisi net değildir ve raporlarda belirtilmesi opsiyoneldir [119]. Cerrahi sınır (CS) pozitifliği biyokimyasal rekürrens için bağımsız bir risk faktörüdür, patolojik evreyi etkilemez ve EPU olarak değerlendirilmez. Multifokalite ve CS tutulumunun boyutu belirtilmelidir. Tutulumun lineer uzunluğu milimetre cinsinden belirtilir ve ≤ 1 mm fokal, >1 mm yaygın tutulum olarak değerlendirilir. Ayrıca CS'deki Gleason skoru etkileyeceği için mutlaka belirtilmelidir [120].

Tablo 10. RP sonrası patoloji raporlarında belirtilmesi gerekenler

Histolojik tip
Karsinomun tipi (asiner adenokarsinom, nöroendokrin hücreli karsinom, duktal karsinom)
Subtip ve nadir varyantlar (pleomorfik dev hücreli veya müsinöz)
Histolojik derece
Primer Gleason derecesi Sekonder Gleason derecesi Tersiyer Gleason derecesi (varsa) Global ISUP derecesi Gleason derece 4 veya 5'in yaklaşık yüzdesi
Tümör miktarı (isteğe bağlı)
Prostat tutulum yüzdesi Dominant nodülün boyutu/hacmi
Patolojik evreleme (pTNM)
Ekstraprostatik uzanım mevcutsa: -Fokal/yaygın ayrımı -Yeri -Seminal vezikül invazyonu olup olmadığı Bölgesel lenf nodları: -Lokasyon -Çıkarılan LN sayısı -Pozitif LN sayısı
Cerrahi sınır
Cerrahi sınırdaki tümör varsa: -Yeri -Fokal/yaygın ayrımı -Sınırdaki en yüksek tümör derecesi
Diğer
Lenfovasküler/anjio invazyon varlığı Dominant tümörün lokasyonu İntraduktal karsinom/kribriform patern varlığı

2.6. Klinik Evreleme

2.6.1. T evresi

Klinik T evresi (cT) yalnızca PRM bulgularına dayanır. Görüntüleme yöntemleri ve biyopsi sonucu klinik evreyi etkilemez ve risk kategorisini değiştirmez. Transrektal ultrasonun (TRUS) PK lokal evrelemede doğruluğu düşüktür. Lokal ileri evrede abdominopelvik US veya BT komşu organ invazyonunu veya üst sistem dilatasyonunu görüntülemekte kullanılabilir [121]. Manyetik rezonans (MR) görüntülemede T2 ağırlıklı görüntüler lokal evreleme için uygun yöntemdir. Sensitivite ve spesifitesi EPU için sırasıyla 0.57 ve 0.91, SVİ için 0.58 ve 0.96, T3 evresi tespiti için 0.61 ve

0.88'dir. EPU ve SVİ için 3 Tesla MR'ın doğruluğu daha yüksektir [122]. Klinik ve biyopsi bulgularının MR bulguları ile birlikte kullanılması patolojik evre tahminini iyileştirir. Dolayısıyla EPU, SVİ ve CS pozitifliğini öngörmek için çeşitli nomogramlar geliştirilmiştir [123]. Fokal EPU için sensitivitesinin düşük olması nedeniyle düşük riskli hastaların lokal evrelemesinde MR kullanımı önerilmez.

2.6.2. N evresi

Abdominal BT ve T1-T2 ağırlıklı MR, lenf nodunun (LN) çapı ve morfolojisi ile lenf nodu invazyonu (LNİ) indirekt olarak değerlendirilebilir. Kısa aks uzunluğunun pelvik LN'lerde >8 mm, pelvis dışında >10 mm olması malignite lehine değerlendirilir. Bu eşik değerlerin düşürülmesi sensitiviteyi artırır ancak spesifisiteyi düşürür. Dolayısıyla bu eşik değerler için görüş birliği yoktur. BT ve MR'ın sensitivitesi %40'ın altında olup ISUP derece <4, PSA <20 ng/mL ya da lokalize tümörlerde mikroskopik LNİ için BT'nin sensitivitesi %1'in altındadır [124]. Difüzyon ağırlıklı MR normal boyutlu LN'lerde metastazı tespit edebilir ancak negatif olması LN metastazını dışlamaz ve LN evrelemesine olan katkısı sınırlıdır [125].

BT ve MR pozitif nodları yeterli duyarlılıkla tespit edemediği için klinik ve biyopsi bulguları ile kombine edilerek hazırlanan nomogramlardan faydalanılır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanları Partin nomogramı, Briganti nomogramı ve MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) nomogramıdır [123].

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) de LNİ değerlendirmesinde sıkça kullanılan bir yöntemdir. Sensitivitesi MR veya BT'ye göre daha yüksek olmakla birlikte 5 mm'den küçük lenf nodlarını yakalayamayabilir. Kolin PET/BT'nin LN metastazı saptanmasında sensitivitesi düşük olduğu için kullanımı önerilmez. Prostat spesifik membran antijen (PSMA) PET/BT ⁶⁸Ga veya ¹⁸F gibi işaretleyiciler kullanarak LN tutulumunu değerlendirir. ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT'ni sensitivite ve spesifisitesi lezyon bazında sırasıyla %75 ve %99'dur [126].

2.6.3. M evresi

Teknesyum 99m (^{99m}Tc) kemik sintigrafisi malign ve benign hastalıklara bağlı olarak iskeletteki aktif kemik oluşumunu değerlendiren yüksek sensitiviteli bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan bir derlemede hasta bazında sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %79 ve %82 olarak bildirilmiştir [127]. Tanısal duyarlılığı PSA düzeyinden, klinik evreden ve ISUP derecesinden etkilenir. ^{18}F -sodyum florür (^{18}F -NaF) PET/BT kemik sintigrafisine benzer sensitivite ve daha yüksek spesifisite ile kemik metastazlarını tespit eder. Kolin PET/BT'nin ise daha düşük tanımlanamayan kemik lezyonu oranı ile spesifitesi kemik sintigrafisinden daha yüksektir ve viseral ve nodal metastazları da tespit edebilir. Difüzyon ağırlıklı tüm vücut MR ve aksiyel iskelet MR ise yüksek riskli PK'de kemik metastazlarını tespit etmede kemik sintigrafisinden ve konvansiyonel radyografiden daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Tüm vücut MR aynı zamanda kemik sintigrafisinden ve abdominopelvik BT'den daha yüksek sensitivite ve spesifisite ile viseral ve nodal metastazları da tespit edebilir [128]. ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin literatürde sensitivitesi oldukça değişkenlik göstermekle birlikte (%33-99) yüksek bir spesifisite ile birçok çalışmada konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinden daha yüksek tanı oranları bildirilmiştir [129]. 2020 yılında yayınlanan yüksek riskli PK hastalarında küratif tedavi öncesi metastaz taraması için ^{68}Ga -PSMA PET/BT ve konvansiyonel yöntemleri karşılaştıran prospektif çok merkezli bir çalışmada ^{68}Ga -PSMA PET/BT'nin doğruluğu daha yüksek bulunmuş ve hastalık yönetiminde daha sık değişiklik yarattığı belirtilmiştir [130]. PSMA PET/BT'nin başlangıç taramasında standart yöntem olması için yeterli kanıt sağlanamamakla birlikte yüksek riskli hastalarda avantajı olduğu düşünülebilir.

2.7. Risk Değerlendirmesi

Prostat kanseriyle ilgili tartışma konularından biri tanı sonrası karar aşamasıdır. Farklı tedavi yöntemlerinin farklı yan etkileri olduğu göz önünde bulundurulduğunda, PK'nin yönetimi için doğru bir risk sınıflandırması doğru tedaviyi belirlemek ve gereksiz tedavilerin yan etki yükünden kaçınmak için çok önemlidir. Rekürrens, nodal invazyon, progresyon, sağ kalım gibi prognostik özellikleri tahmin

etmek için PSA düzeyi, Gleason derecesi, klinik T evresi gibi çeşitli klinik parametreler kullanılarak oluşturulan çok sayıda nomogram vardır [2,123,131,132]. Bunlar arasında en çok bilinenlerden biri 1993 yılında Partin ve ark. tarafından EPU, SVI, LNI ve organa sınırlı hastalığı tahmin etmek için geliştirilen nomogramdır [133]. Bir diğeri ise 1998 yılında Kattan ve ark. tarafından rekürrensi tahmin etmek için geliştirilen nomogramdır [134]. Stephenson ve ark. 2006 yılında RP sonrası 10 yıl içinde rekürrens olasılığını, 2009 yılında ise RP sonrası 15 yıllık kanser spesifik mortaliteyi hesaplamak için nomogramlar geliştirmiştir [135,136]. Briganti ve ark. ise 2012 yılında LNI tahmin etmek için geliştirdikleri nomogramı 2017 yılında güncellemişlerdir [137,138].

EAU risk sınıflamasının da baz aldığı D'Amico risk sınıflaması ise 1998 yılında geliştirilmiş olup PSA düzeyi, klinik T evresi ve Gleason skoru parametrelerini kullanarak metastazı olmayan hastalarda biyokimyasal rekürrens riskini öngörmeyi hedefler [3]. Hastalar biyokimyasal rekürrens riskine göre düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayrılır. Bunun dışında American Urological Association (AUA), National Comprehensive Cancer Network (NCCN) gibi çeşitli kuruluş ve toplulukların risk sınıflaması Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Çeşitli kuruluşların PK’de tedavi öncesi risk sınıflama sistemleri [2]

Kuruluş	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
Harvard (D’Amico) AUA EAU	T1-T2a ve GS ≤6 ve PSA ≤10	T2b ve/veya GS =7 ve/veya PSA 10–20	≥T2c veya PSA >20 veya GS 8–10
GUROC NICE	T1-T2a ve GS ≤6 ve PSA ≤10	T1-T2 ve/veya Gleason ≤7 ve/veya PSA ≤20 düşük riskli olmayan	≥T3a veya PSA >20 veya GS 8–10
CAPSURE	T1-T2a ve GS ≤6 ve PSA ≤10	T2b ve/veya GS =7 ve/veya PSA 10–20	T3-4 veya PSA >20 veya GS 8–10
NCCN	Çok düşük risk: T1c ve ISUP 1 ve PSA <10 ve <3 pozitif kor ve her bir korda ≤%50 kanser oranı ve PSA dansitesi <0,15	Olumlu orta risk: T2b-2c veya ISUP 2 veya PSA 10-20 ve pozitif kor oranı <%50	Yüksek risk: T3a veya ISUP 4-5 veya PSA >20
	Düşük risk: T1-T2a ve ISUP 1 ve PSA <10	Olumsuz orta risk: T2b-2c veya ISUP 2- 3 veya PSA 10-20	Çok yüksek risk: T3b-4 veya primer Gleason derece 5 veya >4 korda ISUP 4-5
ESMO	T1-T2a ve GS ≤6 ve PSA <10	Düşük veya yüksek risk grubuna girmeyen	T3-4 veya PSA >20 veya GS 8–10

AUA: American Urological Association; EAU: European Association of Urology; GUROC: Genitourinary Radiation Oncologists of Canada; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; CAPSURE: Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavour; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Association of Urology; T: T evresi; GS: Gleason skoru; PSA: Prostat spesifik antijen

2.8. Yüksek Riskli Prostat Kanserinde Tedavi

Yüksek riskli PK hastaları PSA nüksü, sekonder tedavi ihtiyacı, metastatik progresyon ve kansere bağlı ölüm açısından artmış riske sahiptir. Küratif tedavi almayan yüksek riskli PK hastalarında 10 yıllık kanser spesifik mortalite oranı %28.8’dir [139]. Tedavi almayan lokal ileri PK hastalarında ortalama 10 aylık bir sürede progresyon, 48 aylık sürede ise kansere bağlı ölüm gözüktüğü bildirilmiştir [140]. Bu hasta grubunda uygulanacak ideal tedavi yöntemi net olmamakla birlikte lokal ve sistemik tedavilerin bir arada uygulandığı multimodal yaklaşım genel kabul gören bir yöntemdir. Multimodal tedavilerin kullanımı zaman içinde artış gösterirken tek başına hormonal tedavi kullanımı ise zamanla azalmıştır [141]. Klinik evrelemelerin

amacı da prognoz tayininin dışında hastalığın yaygınlığını tahmin ederek en uygun tedaviyi belirlemektir. Radyoterapi ve hormonal tedavi kombinasyonunun bu tedavilerin yalnızca birini almaktan daha iyi sonuç sağladığını gösteren randomize çalışmalar bulunmaktadır [142]. Ancak multimodal tedavide tercih edilmesi gereken lokal tedavi yöntemi ile ilgili çalışmalar yalnızca radyoterapi tedavisi üzerinedir. Definitif tedavi 3 aya kadar ertelenebilir ancak 6-9 aydan daha uzun süre ertelenmesi biyokimyasal rekürrensi artırır ve patolojik sonuçlarda kötüleşmeye yol açar [143].

2.8.1. Yüksek Riskli Lokalize Hastalık Tedavisi

2.8.1.1. Radikal Prostatektomi

Tümör pelvik duvara fikse veya üretral sfinktere invaze değilse, düşük tümör hacimli hastalarda RP standart tedavi seçeneğidir. Yüksek riskli hastalarda LNI oranları %40'lara kadar çıkabildiği için tüm yüksek riskli hastalara genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu (ePLND) yapılmalıdır [137]. Hastaların adjuvan veya kurtarma radyoterapisi ya da androjen deprivasyon tedavisi (ADT) uygulanma ihtimali hakkında bilgilendirilmeleri gerekir. RP perineal veya retropubik (RRP) açık, laparoskopik (LRP) veya robot yardımcı (RYRP) yöntemle yapılabilir. Hangi yaklaşım tercih edilirse edilsin RP'nin amacı kanserin eradikasyonu ve pelvik organ fonksiyonlarının korunmasıdır. Operasyon prostatın sağlam bir kapsül ile çıkarılması ve vezikoüretral anastomoz yapılmasını içerir. Sinir koruyucu cerrahi konusunda literatürde yeterli çalışma olmamakla birlikte genel yaklaşım preoperatif klinik bilgiler doğrultusunda (klinik T evresi, MR'da SVİ/EPU bulgusu, ISUP derecesi gibi) hasta özelinde karar vermektir. Biyopsi sonucu ISUP derece 5 olan hastalarda multimodal tedavinin bir komponenti olarak RP uygulanarak 15 yılda %60'ın üzerinde kanser spesifik sağ kalım sağlandığı bildirilmiş olup PSA >20 ng/mL olan hastalarda ise bu oran %70'in üzerindedir [144,145].

2.8.1.2. Eksternal Radyoterapi (EBRT)

Yüksek riskli lokalize hastalıkta yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) veya hacimsel yoğunluk ayarlı ark tedavisi (VMAT) yanında uzun dönem ADT'den oluşan multimodal tedavi uygulanabilir. ADT süresi hastanın performans durumuna, komorbiditelerine ve kötü prognostik faktörlerin sayısına göre belirlenir. Ancak kısa dönem ADT'nin genel sağ kalıma katkı sağlamadığı ve ADT'nin 2-3 yıl verilmesi önerildiği akılda tutulmalıdır [146]. İlimli hipofraksiyasyon da yüksek riskli lokalize PK'de bir seçenektir. NCCN risk sınıflamasında olumsuz orta ve yüksek risk grubuna giren hastalarda EBRT ve hormonal tedavi (HT) ile birlikte brakiterapi desteği düşünülebilir [147].

2.8.1.3. Diğer tedaviler

Lokalize yüksek riskli PK'de RP ve RT dışındaki herhangi bir tedaviyi destekleyen kanıt bulunmamaktadır. ADT monoterapisi lokal tedavi alamayan, PSA ikilenme zamanı (PSA-DT) <12 ay ve PSA >50 ng/mL olan veya kötü diferansiye tümörü olan hastalarda düşünülebilir [148].

2.8.2. Lokal İleri Hastalık Tedavisi

2.8.2.1. Radikal Prostatektomi

Lokal ileri hastalıkta RP multimodal tedavinin bir bileşeni olarak uygulanmaktadır. Multimodal tedavideki RP'nin lokal ileri PK'de EBRT ile ADT'ye karşı karşılaştırmalı onkolojik etkinliği bilinmemektedir. Ancak yaklaşık %25 hastada klinik yüksek evreleme yapıldığı bildirildiği prostatektomi şansı olan hastaların şansını kaybetmemesi açısından akılda tutulmalıdır. Retrospektif seriler %60'ın üzerinde 15 yıllık kanser spesifik sağ kalım ve %75'in üzerinde 10 yıllık genel sağ kalım (GSK) oranları ortaya koymaktadır [149-154]. Literatürde RP yapılan lokal ileri PK hastaları için %50'ye varan LNI oranları bildirilmektedir. Bu nedenle tüm lokal ileri PK hastalarına ePLND da yapılmalıdır.

2.8.2.2. Radyoterapi

Lokal ileri hastalıkta RT'ye uzun dönem ADT eklenmesi genel sağ kalımı artırmaktadır. 2020 yılında yayınlanan TROG 03.04 RADAR çalışmasının sonuçları yüksek riskli veya lokal ileri hastalıkta radyoterapiye düşük veya yüksek doz brakiterapi eklenmesinin uzak metastatik progresyonu azalttığını desteklemektedir. Ancak yüksek doz brakiterapinin Uluslararası Prostat Semptom Skoru'nda (IPSS) 3 puanlık artış ile ilişkilidir. Dolayısıyla tedavi öncesi üriner fonksiyonları iyi olan hastalarda önerilmektedir [147].

2.8.2.3. Lenf nodu metastazlı hastalık tedavisi

Yeni tanı alan PK hastalarının %5-10'unda konvansiyonel görüntüleme ile LNİ tespit edilir. PSMA PET/BT ile bu oran daha yüksektir. LNİ olan PK tedavisi lokal tedaviye uzun süreli ADT eklenmesinden oluşur. ADT monoterapisine lokal tedavi eklenmesinin KSS ve GSK'ya faydası gösterilmiştir [155]. ADT ve EBRT tedavisine brakiterapi eklenmesinin ise GSK'ya faydası yoktur [156]. Sistemik tedavinin yoğunlaştırılması (abirateron, dosetaksel, zoledronik asit) STAMPEDE çalışmasında değerlendirilmiş ve GSK'da anlamlı fark yaratmamıştır (yalnızca abirateron M0 hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir GSK avantajı sağlamıştır) [157]. Dosetaksel ve Estramustin kombinasyonunun ADT'ye eklenmesini değerlendiren bir başka çalışmada ise tedavi kolunda anlamlı olmayan bir relapsız sağ kalım avantajı tespit edilmiş ancak genel sağ kalımda fark bulunamamıştır [158]. Dosetaksel çalışmalarının bir meta-analizinde ise N0-1/M0 hastalarda Dosetaksel ve ADT'nin birlikte verilmesi tek başına ADT'ye göre 4 yılda %8'lik bir başarısızlıksız sağ kalım avantajı sağlamış ancak GSK'ya faydası gösterilememiştir [159]. Klinik LNİ olan hastalarda prostat veya pelvik RT ile uzun dönem (3 yıl) ADT tedavisine Abirateron eklenmesi standart tedavi olarak düşünülebilir.

2.8.2.4. Andorjen Deprivasyon Tedavisi Monoterapisi

EORTC 30891 çalışması lokal tedavi alamayan hastalarda ADT monoterapisinin zamanlamasını değerlendirmiş ve genel hasta grubunda (T0-4 N0-2 M0) acil ADT'nin

gecikmiş ADT'ye göre GSK'yı artırdığı görülmüştür. T3-4 M0 hastalarda ise acil ADT yalnızca PSA >50 ng/mL ve PSA-DT <12 ay veya semptomatik olan hastalarda avantaj sağlamıştır [160].

2.8.2.5. Neoadjuvan Hormonal Tedavi (NAHT)

Neoadjuvan hormonal tedavinin lokal ileri hastalıkta genel sağ kalım ve hastalığa spesifik sağ kalım üzerine etkisi olmadığı ancak cerrahi sınır pozitifliğini azalttığı, prostat volümünde ve PSA seviyesinde düşüşe sebep olduğu, ayrıca PSA seviyesi >20 ng/mL olan hasta grubunda sağ kalım avantajı sağladığı bildirilmiştir [161].

2.8.2.6. Radikal Prostatektomi Sonrası Adjuvan Tedavi

Yüksek riskli PK hastalarında RP sonrası adjuvan tedavi üzerine yapılan randomize çalışmalar adjuvan radyoterapinin (ART) biyokimyasal rekürrensi azalttığını göstermektedir [162,163]. Adjuvan radyoterapi ile kurtarma radyoterapisini ('*salvage radiotherapy*' SRT) karşılaştıran randomize çalışmalar iki yöntemin birbirine üstünlüğünü gösterememiştir [164,165]. Bununla birlikte eğilim puanı eşleştirilmiş retrospektif bir çalışmada ise PSA <0,1 ng/mL iken verilen ART'nin PSA 0,1-0,5 ng/mL iken verilen SRT'ye göre biyokimyasal rekürrens, metastassız sağ kalım ve genel sağ kalımı iyileştirdiği gösterilmiştir [166].

Lenf nodu invazyonu olmayan hastalarda adjuvan androjen deprivasyon tedavisinin sadece lokal ileri hasta grubunda progresyonsuz sağ kalım üzerine faydası olup genel sağ kalım üzerine etkisi olmadığı bilinmektedir [167,168].

RP ile erken adjuvan hormonal tedavinin birlikte uygulanması LNİ olan hastalarda %80 oranında 10 yıllık kanser spesifik sağ kalım oranı sağlayarak genel sağ kalım ve KSS üzerine etkili bulunmuştur [169].

Çeşitli çalışmalarda LNİ olan hastalarda RP sonrası ART ile ADT kombinasyonunun genel sağ kalımı artırdığı bildirilmiştir ancak ADT'nin ne kadar süre ile uygulanacağı netlik kazanmamıştır [170-172].

RP sonrası gözlem de tercih edilebilecek bir seçenek olup özellikle hastalık yükü düşük olan (<3 lenf nodu pozitifliği, PSA <0,1 ng/mL) hastalarda kanser spesifik sağ kalım, metastassız sağ kalım ve biyokimyasal progresyonsuz sağ kalım açısından olumsuz sonuç oluşturmadan uygulanabilir [173-175].

2.8.3. Neoadjuvan Kemohormonal Tedavi

Yüksek riskli PK hastalarında gündemde olan tedavi yöntemlerinden birisi de neoadjuvan kemohormonal tedavidir (NAKHT). Metastatik kastrasyon dirençli hastalarda kemoterapinin etkinliğinin gösterilmesi ile bu tedavinin metastatik progresyon riski yüksek olan hastalarda neoadjuvan olarak verilmesi fikri ortaya çıkmış olup bu konuda yapılan çalışmalar ümit vadedicidir [176-178]. Neoadjuvan kemoterapinin tanı anında bulunan hormon dirençli tümör hücrelerine etki ederek rekürrensi azaltabileceği düşünülmektedir [179-181].

Literatürde neoadjuvan kemoterapi ile ilgili az sayıda prospektif klinik çalışma mevcuttur. 2005 yılında başlatılan STAMPEDE çalışmasında 2962 metastatik ve metastatik olmayan PK hastası dört ayrı tedavi grubuna randomize edilmiştir. LNİ ve metastazı olmayan tüm hastalara RT uygulanırken LNİ olan hastalarda RT opsiyonel olarak verilmiştir. HT'ye ek olarak dosetaksel tedavisi (3 haftalık periyotlarla toplamda 6 kür) alan hastalarda (hem metastatik hem de metastatik olmayan) genel sağ kalımın anlamlı olarak arttığı görülmüştür. HT'ye dosetaksel tedavisinin eklenmesi metastatik olmayan yüksek riskli hastalarda ölüm riskini sadece HT alanlara göre %18 azalmıştır [182]. Aynı çalışmanın 2022 yılında yayınlanan sonuçlarında ise hormonal tedaviye 6 kür dosetaksel tedavisi eklenmesinin metastatik olmayan hastalarda progresyonsuz sağ kalımı artırdığı bildirilmiştir [183].

2015 yılında yayınlanan bir faz III randomize çalışma olan GETUG 12 çalışmasında ise yüksek riskli lokalize PK hastalarına RT öncesi tek başına ADT veya ek olarak dosetaksel (3 haftalık periyotlarla toplamda 4 kür) ve estramustin verilmiştir. ADT'ye dosetaksel ve estramustin eklenmesinin relaps oranını %29 azalttığı görülmüştür [158].

Lokal tedavi olarak cerrahi tedavi uygulanan hastalarla yapılan CALGB 90203 çalışması ise primer sonlanım noktası olan 3 yıllık biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım sağlanmadığı için erken kapatılmıştır.

2021 yılında Sasaki ve arkadaşları tarafından yayınlanan prospektif çalışmada yüksek riskli lokalize PK hastalarında neoadjuvan kemohormonal tedavi değerlendirilmiştir. Hastalara RP öncesi 4 haftada bir Doksetaksel ve LHRH (luteinizan hormon releasing hormon) agonisti verilmiş ve NCCN sınıflamasına göre yüksek riskli hasta grubunda biyokimyasal progresyonsuz sağ kalımı iyileştirdiği ancak çok yüksek riskli hasta grubunda bu iyileşmenin görülmediği bildirilmiştir [184].

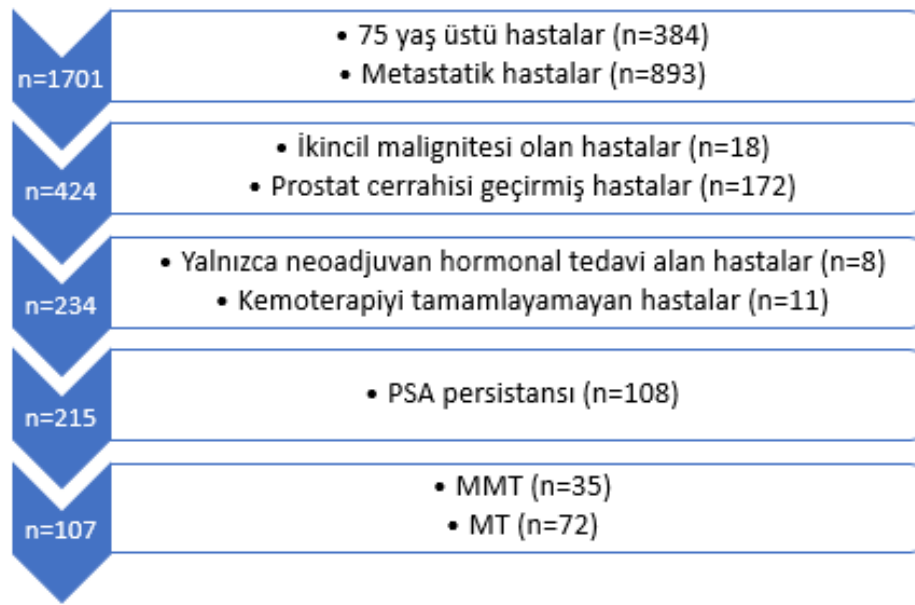
Bunlar dışında literatürde çok sayıda faz II randomize çalışma ve retrospektif çalışma bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında neoadjuvan kemohormonal tedavinin patolojik sonuçları iyileştirdiği, biyokimyasal rekürrensi azalttığı, tartışmalı olsa da genel sağ kalımı artırabileceği söylenebilir [185]. Ancak randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği bu konuda kesin sonuçlara varmayı zorlaştırmaktadır.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma için gerekli olan etik kurul izni için, girişimsel olmayan araştırmalar çalışma protokolü hazırlanarak Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Başkanlığı'na başvuru yapılmış, E-16969557-050.01.04-00003275104 sayı numarası ile 03.01.2024 tarihinde çalışma onayı alınmıştır.

3.1 Olgular

01.01.2000-01.01.2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'nda radikal prostatektomi ya da robot yardımcı radikal prostatektomi yapılan 1701 adet metastatik olmayan prostat kanseri hastasından, D'Amico risk sınıflamasına göre yüksek risk grubuna giren (PSA >20 ng/mL veya ISUP derece 4-5 veya klinik T2c-4 veya N+) 107 hastanın bilgileri retrospektif olarak taranmıştır. 35 hastanın NAKHT aldığı (multimodal tedavi), 72 adet hastanın ise neoadjuvan herhangi bir tedavi almadan cerrahi tedavi uygulandığı (monoterapi) tespit edilmiştir. Metastatik hastalar, sağ kalımı etkileyebilecek eşlik eden hastalığı olan hastalar, daha önce başka sebeplerle kemoterapi veya pelvik radyoterapi almış hastalar, 75 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Dahil etme/Dışlama kriterleri

3.2. Yöntem

3.2.1. Tanı ve Tedavi prosedürleri

Tüm hastaların multiparametrik MR görüntülemeleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından raporlanmış, transrektal iğne biyopsileri veya TRUS-MR füzyon biyopsileri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim dalınca incelenmiştir. Metastaz taraması 30 hastada bilgisayarlı tomografi ve kemik sintigrafisi ile 77 hastada ise ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile yapılmıştır. Multimodal tedavi alan 35 hastaya toplam 6 kür olmak üzere 3 haftada bir 75 mg/m² dozunda dozetaksel verilmiş olup, infüzyondan 12 saat, 3 saat ve 1 saat öncesinde 8 mg deksametazon oral olarak uygulanmıştır. Yine infüzyon öncesinde hastalar feniramin maleat 45,5 mg ve ondansetron hidroklorür dihidrat 8 mg ile premedike edilmiştir. KT aldıkları sürece hastalara oral prednizolon 5 mg günde 2 kez ve famotidin 40 mg günde 1 kez verilmiştir. Her kür öncesinde hastalara kontrol amaçlı laboratuvar çalışmaları yapılmış ve yan etki derecelendirmeleri Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0'a göre yapılmıştır. Hormonal tedavi tanı konulduğu anda başlanmış olup 2 haftalık günlük 50 mg Bikalutamid tedavisi sonrası başlanan

Leuprolid 22,5 mg 3 ayda bir uygulanmıştır. Hastaların testosteron seviyesi her tedavi öncesinde kontrol edilerek kastrasyon için eşik değer 20 ng/dl kabul edilmiştir.

Hastalar iki farklı yolla ameliyat edilmiştir; retropubik radikal prostatektomi ve bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu veya robot yardımlı radikal prostatektomi ve bilateral genişletilmiş pelvik lenf nodu diseksiyonu. Tüm ameliyatlara Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı üroonkoloji ekibi tarafından yapılmıştır. Ameliyata bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi için Clavien Dindo sınıflaması kullanılmıştır.

3.2.2. Takip prosedürü

Hastaların PSA takipleri ameliyat sonrası 1. ayda, takip eden iki yıl içinde 3 aylık, sonrasında ise 6 aylık periyotlarla yapılmıştır. Biyokimyasal rekürrens için PSA eşik değeri 0.2 ng/mL olarak belirlenmiş, bir hafta ara ile yapılan iki ölçümün bu değer veya üzerinde olması biyokimyasal rekürrens olarak kabul edilmiştir. Adjuvan tedaviler güncel kılavuzlara göre belirlenmiştir. Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım (BRS) (PSA'nın 0.2 ng/mL değerine ulaşma süresi) süreleri ve genel sağ kalım (herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre) süreleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Üriner inkontinans değerlendirmesi için International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF) kullanılmıştır. ICIQ-UI SF puanı 0-1 olan hastalar kontinans, 2-7 olan hastalar ılımlı inkontinans, 8 ve üzeri olan hastalar inkontinans olarak değerlendirilmiştir. Erektile fonksiyon (ED) ise medikal tedaviye cevap veren disfonksiyon, medikal tedaviye cevapsız disfonksiyon ve normal fonksiyon olarak üç kategoride değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistik

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenlerde ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum değer), kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde olarak raporlanmıştır. Bağımsız gruplar karşılaştırılırken normal dağılım sayısal değişkenler için Students-T testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Normal

dağılmayan sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Fisher's exact testi kullanılmıştır. Birden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında ise normal dağılımlı sayısal veriler için ANOVA testi, kategorik veriler için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır.

Bağımlı gruplar karşılaştırılırken sayısal normal dağılımlı veriler için Paired sample T test ve Repeated Measures ANOVA testi, normal dağılımlı olmayan sayısal veriler için Wilcoxon testi ve Friedman testi, kategorik verilerde ise iki grup için Mc Nemar testi, 2'den fazla grup için Marjinal Homojenlik testi kullanılmıştır.

Kümülatif sağ kalım olasılıkları ve ortalama sağ kalım zamanları Kaplan Meier yöntemi ile hesaplanmıştır. Sağ kalım eğrileri çizilmiş ve eğriler grup faktörüne göre Log rank testi veya Breslow testi ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlarda p değeri 0.05'ten küçük olduğunda istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS, Chiago, IL, USA) ile yapılmıştır.

Biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım (BRS) (PSA'nın 0.2 ng/mL değerine ulaşma süresi) süreleri ve genel sağ kalım (herhangi bir sebeple ölüme kadar geçen süre) süreleri iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Hastaların patolojik verileri, klinik evreleri ve lenf nodu tutulumu preoperatif ve postoperatif incelenerek birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kanama miktarı, ameliyat süresi, komplikasyonlar gibi intraoperatif veriler ve ameliyat sonrası yatış süresi gibi postoperatif veriler iki grup (monoterapi ve multimodal tedavi) arasında karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Verileri

Çalışmaya dahil edilen 107 hastadan, multimodal tedavi (MMT) uygulanan 35 hastanın yaş ortalaması 60 ± 7.12 yıl, monoterapi (MT) uygulanan 72 hastanın yaş ortalaması 65.47 ± 6.62 yıl idi ($p < 0.001$). Tanı anındaki PSA değeri ortancası MMT grubunda 30.80 ng/mL (5.36-194.0) iken MT grubunda 13.10 ng/mL (2.89-80.22) olarak bulundu ($p < 0.0001$).

Hastaların ISUP derecelerine göre sayıları Tablo 12’de verilmiştir. ISUP derecelerinin dağılımı açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p = 0.665$).

Tablo 12. Gruplara göre ISUP dereceleri dağılımı

ISUP derecesi	Monoterapi	Multimodal tedavi
1	2 (%2.8)	1 (%2.9)
2	9 (%12.5)	2 (%5.7)
3	8 (%11.1)	5 (%14.3)
4	28 (%38.9)	11 (%31.4)
5	25 (%34.7)	16 (%45.7)

107 hastanın 29’unda (%27.1) lenf nodu invazyonu (LNİ) tespit edildi. LNİ olan hastaların 6’sı (%20.7) NAKHT almazken 23 hastaya (%79.3) NAKHT uygulandı. LNİ olan hasta sayıları MMT grubunda 23 (%65.7) iken MT grubunda 6’ı (%8.3) ve iki grup arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$).

Tüm hastalar komorbiditeleri açısından incelendiğinde en sık görülen hastalıkların esansiyel hipertansiyon (%33.6), diabetes mellitus (%19.6), koroner arter hastalığı (%18.7) olduğu görüldü. Sık görülen ek hastalıkların gruplara göre dağılımı Tablo 13’te özetlenmiştir. Bunlar dışında MT grubunda 2 kişide serebrovasküler hastalık, 2 kişide obstrüktif uyku apnesi sendromu, 1 kişide parkinson hastalığı, 1 kişide kronik böbrek hastalığı, 1 kişide ise konjestif kalp yetmezliği mevcuttu. MMT grubunda ise 1 kişide kolelitiazis, 1 kişide gut hastalığı, 1 kişide ise morbid obezite mevcuttu.

Tablo 13. Ek hastalıklar

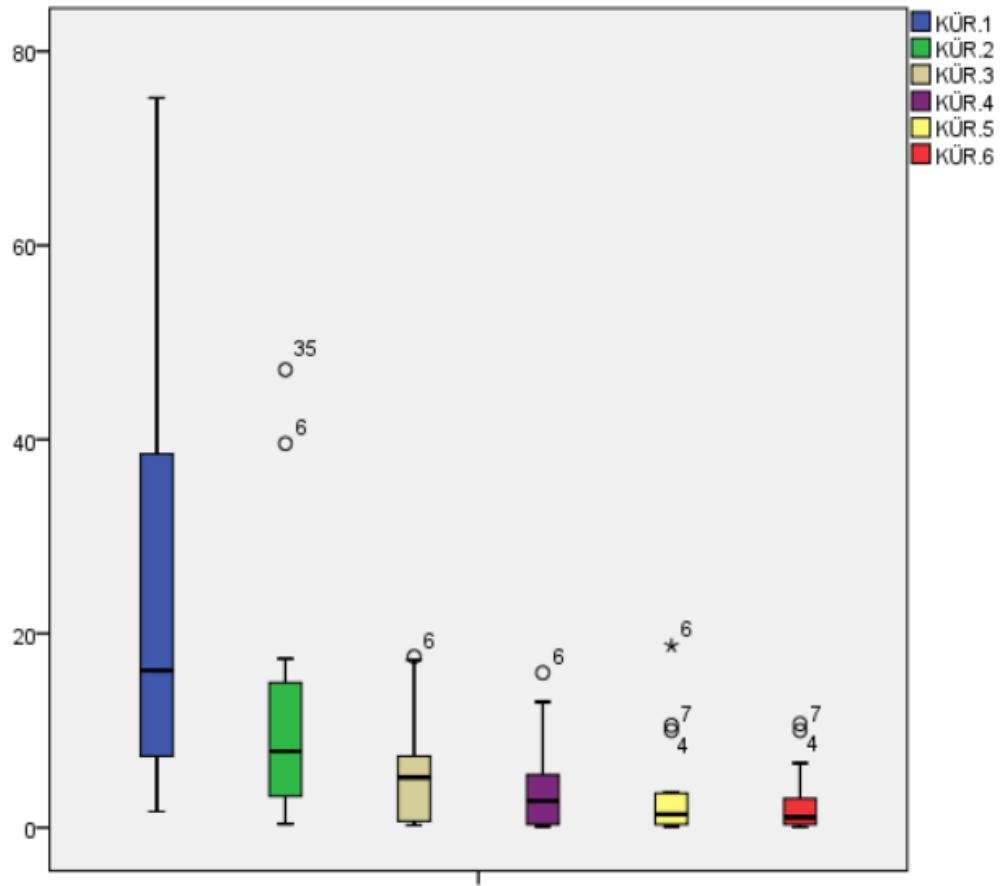
Hastalık	Monoterapi	Multimodal tedavi
Esansiyel Hipertansiyon	26 (%36.1)	10 (%28.6)
Diyabetes Mellitus	14 (%19.4)	7 (%20)
Koroner Arter Hastalığı	14 (%19.4)	6 (%17.1)
Hiperlipidemi	5 (%6.9)	1 (%2.9)
Hipo/Hipertiroidi	3 (%4.2)	3 (%8.6)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	5 (%6.9)	1 (%2.9)

Charlson Komorbidite İndeksi (CKİ) puanları karşılaştırıldığında MMT grubunda CKİ puan medyanının 4 (3-6), MT grubunda ise 4 (2-8) olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0,053$).

4.2. Tedavi Protokollerine Dair Veriler

4.2.1. Kemoterapi

MMT grubundaki 35 hastaya üç haftalık periyotlarla altışar kür olmak üzere toplam 210 siklus dozetaksel tedavisi uygulandı. Tedavi yan etkileri Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE) kullanılarak sınıflandırıldı. Hastalara her kürde tam kan sayımı, PSA, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ölçümleri yapılarak vital bulguları takip edildi. Kürler arasında PSA değerlerinde ve kemoterapi başlangıcındaki PSA değeri ile sonundaki PSA değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edildi ($p<0.001$) (Şekil 6).



Şekil 6. Kür sayılarına göre PSA değerleri (ng/mL)

Dosetaksel tedavisi hastaların geneli tarafından tolere edildi. 1 hasta febril nötropeni nedeniyle, 1 hasta nötropeni nedeniyle, 2 hasta lökopeni nedeniyle, 1 hasta ise anemi nedeniyle tedaviye ara vermek ve sonrasında doz değişikliği yapılmak zorunda kaldı.

En sık görülen yan etkiler anemi, alopesi, yorgunluk, miyalji, ciltte kızarıklık ve diyare idi. CTCAE derecelerine göre sık rastlanan yan etkiler Tablo 14'te özetlenmiştir. CTCAE derece 4 yan etkiler 3 kişide, derece 3 yan etkiler ise 4 kişide görüldü. Kan transfüzyonuna 2 kişide, G-CSF uygulamasına 2 kişide ihtiyaç duyuldu. 1 hastada nörotoksosite (periferik sensoryal nöropati), 1 hastada ise hastaneye yatış gerektiren ileus tablosu görüldü.

Tablo 14. CTCAE derecelerine göre yan etkiler

	Yan etki	Görülme sayısı ve yüzdesi
Derece 4	Febril nötropeni	1 (%2.8)
	Trombositopeni	1 (%2.8)
	Nötropenik enterokolit	1 (%2.8)
Derece 3	Senkop	1 (%2.8)
	Anemi (Hb <8 g/dL)	3 (%8.5)
	İleus	1 (%2.8)
Derece 2	Üst solunum yolu enfeksiyonu	4 (%11.4)
	Diş enfeksiyonu	2 (%5.7)
	Üriner sistem enfeksiyonu	1 (%2.8)
	Anemi (Hb: 8-10 g/dL)	4 (%11.4)
	Trombositopeni (50-75x10 ³ /mm ³)	4 (%11.4)
	Miyalji	5 (%14.2)
	Nötropeni (1000-1500/mm ³)	1 (%2.8)
	Duysal nöropati	1 (%2.8)
Derece 1	Singultus	7 (%20)
	Trombositopeni (75-150x10 ³ /mm ³)	9 (%25.7)
	Anemi (Hb: 10-14 gr/dL)	11 (%31.4)
	Hematüri	1 (%2.8)
	Miyalji	7 (%20)
	Alopesi	25 (%71.4)
	Cilt lezyonları	13 (%37.1)
	Diare	9 (%25.7)
Bulantı/Kusma	8 (%22.8)	

4.2.2. Hormonal tedavi

Hastalara tanı anında günlük tek doz 50 mg Bikalutamid oral tedavisi başlandıktan 2 hafta sonra Leuprolid 22.5 mg subkutan 2 yıl boyunca 3 ayda bir uygulanmıştır. Hormonal tedaviye bağlı olarak hastalarda sık görülen yan etkiler vazomotor semptomlar (%91.4), terleme (%82.8), libido azalması (%97.1), yorgunluk (%77.1) ve enjeksiyon bölgesinde ağrıydı (%62.8). MMT grubundaki 35 hastanın 31'inde (%88.5) testosteron seviyesi kastre düzeylere düşmüş, 1 hastada (%2.8) kastrasyon seviyesi yakalanamamış, 3 hastada (%8.5) ise kastre düzeylere düştükten sonra tekrar yükselmiştir. Ortalama testosteron düzeyi 13.6 ± 8.6 ng/dl idi.

4.2.3. Cerrahi Tedavi

MMT grubundaki hastalara kemohormonal tedavi bitiminden ortalama 4-6 hafta sonra, MT grubundaki hastalara ise biyopsiden ortalama 6 hafta sonra radikal prostatektomi yapıldı. Hastaların 47'sine (%43.9) açık retropubik radikal prostatektomi (RRP), 60'ına ise (%56.1) robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP) uygulandı. Ameliyat prosedürünün gruplara göre dağılımı incelendiğinde ise MT grubundan 25 (%34.7) hastaya RRP, 47 (%65.3) hastaya RYRP, MMT grubundan 22 (%62.9) hastaya RRP, 13 (%37.1) hastaya RYRP uygulandığı görüldü. Gruplar arasındaki fark MMT grubunda açık cerrahinin daha çok tercih edildiği yönünde anlamlı idi ($p=0.006$).

Ortalama ameliyat süresi 155.75 ± 39.58 dakika olarak hesaplandı. MMT grubunda ortalama ameliyat süresi 171.80 ± 40.51 dakika, MT grubunda ise 146.82 ± 34.78 dakika idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.161$). RYRP yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi 141.40 ± 25.55 dakika, RRP yapılan hastalarda ise 172.34 ± 44.87 dakika olup RYRP yapılan grupta anlamlı olarak daha kısaydı ($p=0,003$).

RRP ameliyatında medyan kan kaybı miktarı 200 (50-3500) mililitre (ml), RYRP'de ise 100 (20-1000) ml idi ($p=0.004$). MMT grubunda medyan kan kaybı miktarı 200 (50-3500) ml, MT grubunda 100 (20-600) ml idi ($p=0.023$). Alt gruplar incelendiğinde kan kaybı miktarı açısından açık cerrahi geçiren MMT grubundaki hastalar ile RYRP yapılan MT grubundaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ($p=0.004$), diğer gruplar arasında fark olmadığı görüldü. 4 hastaya intraoperatif, 3 hastaya postoperatif kan transfüzyonu yapıldı. MMT grubundan 2 (%5.7) hastaya intraoperatif, 2 (%5.7) hastaya postoperatif, MT grubundan 2 (%2.8) hastaya intraoperatif, 1 (%1.4) hastaya postoperatif kan transfüzyonu yapıldı.

MT grubunda medyan yatış süresi 3 (2-8) gün, MMT grubunda ise 3 (2-5) gün olup gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.620$). RRP yapılan hastalarda medyan yatış süresi RYRP yapılan grup ile aynı olup 3 (2-8) gündü ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.077$).

Cerrahi komplikasyonlar arasında en sık görülenler transfüzyon gerektiren kanama ve anastomoz kaçağıydı. Toplam 7 kişide (%6.5) transfüzyon gerektiren

kanama gerçekleşmiş olup bunların 4'ü MMT grubunda, 3'ü ise MT grubundaydı. MMT grubunda transfüzyon gerektiren kanama oranı %11.4 iken MT grubunda %4.2 idi ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.213$). RRP yapılan hastaların 6'sında (%12.8), RYRP yapılan hastaların 1'inde (%1.7) transfüzyon gerektiren kanama görüldü ve iki grup arasında anlamlı fark vardı ($p=0.042$). Anostomoz kaçağı toplam 5 hastada (%4.6) görüldü. Hastaların 4'ü RRP yapılan grupta, 1 tanesi ise RYRP yapılan gruptaydı (tümü MT grubundaydı) ve gruplar arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.166$). RYRP yapılan 2 hastada drenaj kateteri takılmasını gerektirecek lenfösel görüldü. Hastalardan biri MMT grubundan, diğeri MT grubundaydı. RYRP yapılan MT grubundan 1 hastada intraoperatif rektal yaralanma, 1 hastada internal iliak arter yaralanması oluştu. İki hasta da primer onarım ile tedavi edildi. Bunlar dışında RYRP yapılan MT grubundan 1 hastada postoperatif 1. gün medikal tedavi gerektiren pulmoner tromboemboli (PTE), MMT grubundan RRP yapılan 1 hastada postoperatif 3. gün girişim gerektirmeyen yara yeri enfeksiyonu, MMT grubundan RRP yapılan 2 hastada ise uzun dönemde (postoperatif 1 yıl içinde) üretral darlık oluştu ve internal üretrotomi yapılması gerekti (Tablo 15).

Üriner inkontinans toplam 42 hastada (%39.3) gelişti. Bunların 37'si (%34.6) ICIQ-UI SF puanı 2-7 arası olan ılımlı inkontinans, 5'i (%4.7) ise 8 ve üzeri puan olan ciddi inkontinanstı. MMT grubunda ılımlı inkontinans sayısı 14 (%40), ciddi inkontinans sayısı 3 (%8.6), MT grubunda ılımlı inkontinans sayısı 23 (%31.9), ciddi inkontinans sayısı 2 (%2.8) idi. Gruplar arasında inkontinans oranları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.217$). RRP yapılan hastalar arasında 17 kişide (%36.2) ılımlı inkontinans, 3 kişide (%6.4) ciddi inkontinans vardı. RYRP yapılan hastalar arasında ise 20 kişide (%33.3) ılımlı inkontinans, 2 kişide (%3.3) ise ciddi inkontinans vardı ve bu gruplar arasında da anlamlı fark yoktu ($p=0.709$).

RYRP yapılan hastaların 32'sinde (%53.3) tedaviye yanıtız erektil disfonksiyon, 15'ünde (%25) medikal tedaviye cevap veren erektil disfonksiyon vardı. RRP yapılan hastaların 30'unda (%63.8) tedaviye yanıtız erektil disfonksiyon, 10'unda (%21.3) medikal tedaviye cevap veren erektil disfonksiyon mevcuttu. Bu gruplar arasında ED gelişimi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.532$). RYRP grubunda 26 kişiyeye

(%43.3), RRP grubunda 4 kişiye (%8.5) tek veya iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0.001$).

77 hastada (%72) damar sinir paketi korunmadı, 14 hastada (%13.1) tek taraflı sinir koruyucu cerrahi yapıldı, 16 hastada (%15) ise iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapıldı. Sinir korunmayan hastalarda medikal tedaviye cevapsız erektil disfonksiyon oranı %70.1, tek taraflı sinir korunanlarda %21.4, iki taraflı sinir koruyucu cerrahi yapılanlarda ise %31.3'tü. Sinir korunmayanlar ile tek veya iki taraflı sinir korunanlar arasında sadece medikal tedaviye cevapsız erektil disfonksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.001$).

MMT grubunda 26 hastada (%74.3) tedaviye yanıtız ED, 6 hastada (%17.1) medikal tedaviye cevap veren ED, MT grubunda 36 hastada (%50) tedaviye yanıtız ED, 19 hastada ise (%26.4) medikal tedaviye cevap veren ED mevcuttu ve gruplar arasında ED gelişimi açısından anlamlı fark vardı ($p=0.047$). Ancak sinir koruyucu cerrahi (tek veya iki taraflı) MT grubunda 25 kişide (%34.7) yapılırken MMT grubunda 5 kişide (%14.3) oranında yapılmıştı ve MT grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.017$). Bunun dışında preoperatif IIEF (International Index of Erectile Function) puanları medyanı MT grubunda 18.5 (2-30) iken MMT grubunda 6 (2-28) olup MT grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0.022$).

Tablo 15. Clavien Dindo sınıflamasına göre cerrahi komplikasyonlar

Clavien Dindo derecesi	Komplikasyon	MMT (n=35)	MT (n=72)	P değeri
I	Anostomoz kaçağı	0	5 (%2.8)	0.170
II	Kan transfüzyonu	4 (%11.4)	3 (%4.1)	0.213
	Yara yeri enfeksiyonu	1 (%2.8)	0	0.327
IIIa	Lenfösel	1 (%2.8)	1 (%1.4)	0.549
IIIb	Üretral darlık	2 (%5.7)	0	0.105
IV	Pulmoner tromboemboli	0	1 (%1.4)	1.000

4.3. Patolojik Veriler

Hastaların tümü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı üroonkoloji ekibi tarafından opere edilmiş olup cerrahi spesimenler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelenerek raporlanmıştır.

Hastaların biyopsi ve prostatektomi spesimeni ISUP dereceleri Tablo 16’de özetlenmiştir. MMT grubunda 8 hastada ISUP derecesinde gerileme görülürken 7 hastada ise ISUP derecesinde artış tespit edildi ve ISUP derecelerinde anlamlı değişim görülmedi ($p=0.830$). MT grubunda ise 14 kişide ISUP derecesinde düşüş, 15 kişide ise artış kaydedilmiş olup istatistiksel anlamlı değişim bulunamadı ($p=0.763$).

Tablo 16. Biyopsi ve spesimenlerde ISUP dereceleri

ISUP derece	Multimodal tedavi grubu (n=35)		P değeri	Monoterapi grubu (n=72)		P değeri
	Biyopsi	RP spesimeni		Biyopsi	RP spesimeni	
1	1	0	0.830	2	1	0.763
2	2	4		9	13	
3	5	7		8	12	
4	11	6		28	13	
5	16	18		25	33	

MMT grubunda 12 hastada (%34.3) cerrahi sınır (CS) negatif iken 23 hastada (%65.7) cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu. MT grubunda 33 (%45.8) hastada CS negatif iken 39 hastada (%54.2) CS pozitifliği mevcuttu. Gruplar arasında CS pozitiflik oranları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.256$). RRP yapılan hastalarda CS pozitifliği oranı %61.7 iken RYRP yapılan hastalarda bu oran %55’ti ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.486$). CS pozitifliği olan hastalardan MMT grubundaki 12 hastada HT tedavisine RT eklenmiş, 11 hasta takip edilmişti. MT grubundaki CS pozitif hastalardan 20 tanesi takip edilmiş, 9 kişiye RT ve HT başlanmış, 8 kişiye RT verilmiş, 2 kişiye ise tek başına HT başlanmıştı.

CS pozitif hastalarda biyokimyasal rekürrens görülme oranı %52.5 olup bu oran CS negatif olan grupta %27.3’tü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.01$). Metastatik progresyon ise CS pozitif hastalarda %8.1 iken CS negatif hastalarda %11.1 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.739$).

MMT grubunda ekstraprostatik uzanım (EPU) 20 hastada (%57.1) mevcut iken MT grubunda 55 hastada (%76.4) vardı ve gruplar arasındaki fark anlamlıydı ($p=0,041$). RRP grubunda EPU 38 hastada (%80.9) varken RYRP grubunda 37 hastada (%61.7) vardı ve oranlar gruplar arasında anlamlı olarak farklıydı ($p=0.031$).

Seminal vezikül invazyonu (SVİ) MMT grubunda 26 hastada (%74.3) mevcuttu. MT grubunda ise 19 hastada (%26.4) SVİ vardı. İki grup arasında anlamlı fark tespit

edildi ($p < 0.001$). SVİ RYRP grubundaki hastalarda ise anlamlı olarak daha azdı ($p=0.039$). RRP grubunda 25 hastada (%53.2) SVİ varken RYRP grubunda 20 hastada (%33.3) vardı.

MMT grubunda patolojik T2c evresinde 2 hasta (%5.7), T3a evresinde 7 hasta (%20), T3b evresinde 24 hasta (%68.6), T4 evresinde 2 hasta (%5.7) vardı. MT grubunda ise T2a evresinde 8 hasta (%11.1), T2b evresinde 1 hasta (%1.4), T2c evresinde 14 hasta (%19.4), T3a evresinde 30 hasta (%41.7), T3b evresinde 19 hasta (%26.4) vardı. T2a ve T3a evresi MT grubunda, T3b ve T4 evresi MMT grubunda anlamlı olarak daha sık görüldü ($p < 0.001$). Klinik ve patolojik T evreleri karşılaştırıldığında hiçbir grupta T evresinde anlamlı gerileme görülmedi. Aksine genel olarak hastalarda %50'nin üstünde bir oranda T evresinde artış görüldü.

Hastaların tamamına metastaz taraması yapıldı. 77 hasta ^{68}Ga -PSMA PET/BT ile 30 hasta ise abdominopelvik BT ve tüm vücut kemik sintigrafisi ile tarandı. 29 hastada (%27.1) görüntüleme ile LNİ tespit edildi. Toplam 33 hasta (%30.8) RP sonrası pN1 olarak tespit edildi. MMT grubunda 23 hastada (%65.7) LNİ tespit edilirken, MT grubunda 6 hastada (%8.3) LNİ vardı ($p < 0.001$). Patolojik N evresi ise MMT grubunda 19 kişide (%54.3) pN1 iken MT grubunda 14 kişide (%19.4) pN1 idi ($p < 0.001$).

Toplam 8 hastada klinik olarak LNİ tespit edilirken patolojik N evresi N0 olarak bulundu. Bunların 7'si MMT grubundan 1'i ise MT grubundandı. Bu hastaların oranlarına bakıldığında MMT grubundaki cN1 hastaların %30.4'ünün patolojik incelemede pN0 olarak tespit edildiği görüldü. MT grubunda ise bu oran %16.6 idi ($p=0.001$). Toplam 12 hastada klinik olarak LNİ görülmezken patolojik N evresi N1 olarak tespit edildi. Bu hastaların 9 tanesi MT grubundan, 3 tanesi ise MMT grubundan idi (Tablo 17). Tüm hasta popülasyonu incelendiğinde klinik ve patolojik N evreleri arasında anlamlı bir değişim tespit edilmedi ($p=0.371$). Ancak MT grubunda LN tutulum oranında anlamlı bir artış tespit edilirken ($p=0.011$), MMT grubunda bu değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.206$).

Tüm hastalara genişletilmiş lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup RRP grubunda çıkarılan lenf nodu sayısı medyanı 13 (3-38) iken RYRP grubunda 12,5 (3-39) olup gruplar arasında anlamlı fark bulunamadı ($p=0.281$). Patolojik olarak tümör invazyonu

görülen lenf nodu sayıları karşılaştırıldığında ise RRP grubunda medyan LN sayısı 2 (1-5) iken RYRP grubunda medyan 2 (1-8) idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.880$).

Tablo 17. Lenf nodu invazyonu

N evresi	MMT (n=35)	MT (n=72)
cN0-pN0	9 (%25.7)	57 (%79.1)
cN0-pN1	3 (%8.6)	9 (%12.5)
cN0	12 (34.3)	63 (%91.6)
cN1-pN0	7 (%20)	1 (%1.4)
cN1-pN1	16 (%45.7)	5 (%7)
cN1	23 (%65.7)	6 (%8.4)

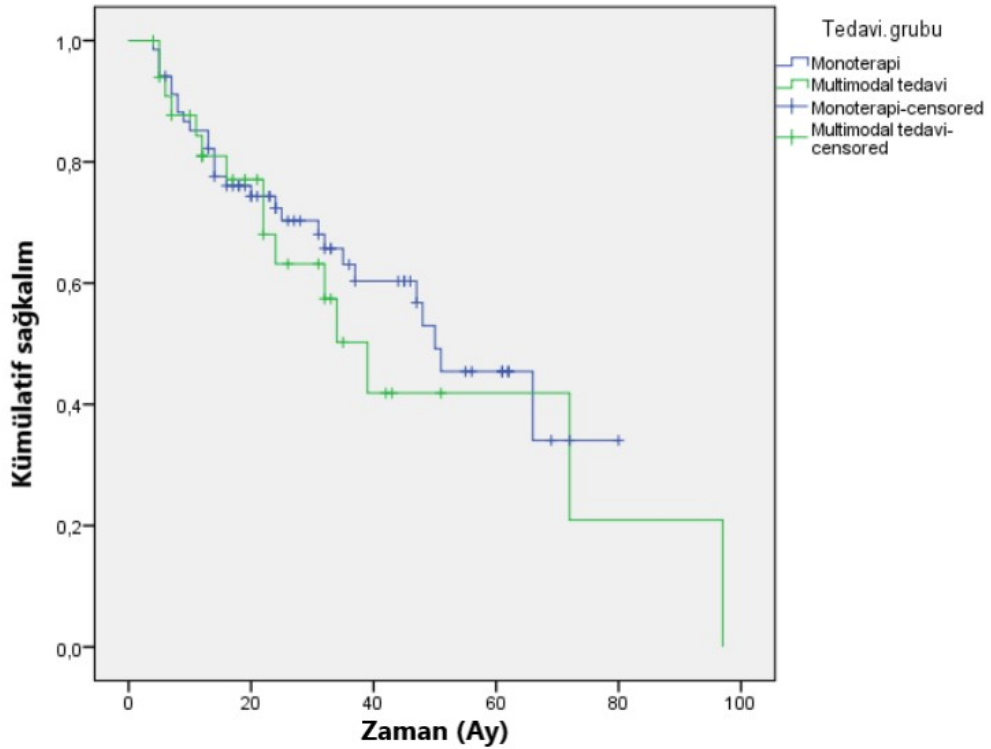
Tablo 18. Hastaların Patolojik Sonuçları

	MMT Hasta sayısı (%)	MT Hasta sayısı (%)	
ISUP derecesi			P değeri
ISUP 1	0	1 (%1.4)	0.053
ISUP 2	4 (%11.4)	13 (%18.1)	
ISUP 3	7 (%20)	12 (%16.7)	
ISUP 4	6 (%17.1)	13 (%18.1)	
ISUP 5	18 (%51.4)	33 (%45.8)	
Patolojik T evresi			0.001
T2	2 (%5.7)	23 (%31.9)	
T3	31 (%88.6)	49 (%68.1)	
T4	2 (%5.7)	0	
Patolojik N evresi			<0.001
N1	19 (%54.3)	14 (%19.4)	
N0	16 (%45.7)	58 (%80.6)	
Cerrahi Sınır			0.256
Pozitif	23 (%65.7)	39 (%54.2)	
Negatif	12 (%34.3)	33 (%45.8)	
Seminal Vezikül İnvazyonu			<0.001
Var	26 (%74.3)	19 (%26.4)	
Yok	9 (%25.7)	53 (%73.6)	
Ekstraprostatik Uzanım			0.041
Var	20 (%57.1)	55 (%76.4)	
Yok	15 (%42.9)	17 (%23.6)	

4.4. Takip Verileri

Genel olarak hastaların takip süresi medyanı 34.5 (4-140) aydı. MMT grubunda medyan takip süresi 33 (4-140) ay, MT grubunda ise 37 (6-83) aydı. Takip süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.335$).

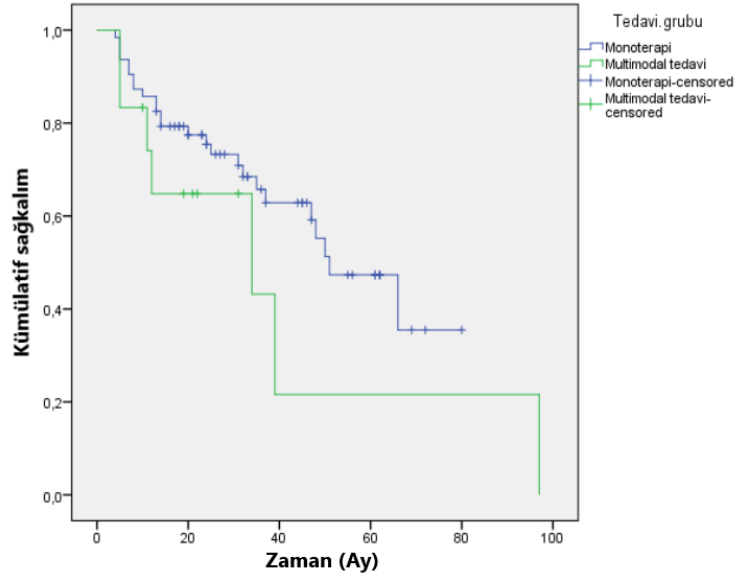
Toplam 43 hastada (%40.2) PSA nüksü gerçekleşti. MMT grubunda 15 hastada (%44.1) PSA nüksü görülürken MT grubunda 28 hastada (%40.6) nüks görüldü. Biyokimyasal rekürrens görülme sıklığı iki grupta benzerdi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.215$). Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım (BRS) süreleri MT grubunda ortalama 49.05 ± 4.12 (%95 GA: 40.97-57.13) ay, MMT grubunda 48.17 ± 8.32 (31.86-64.49) ay, medyan BRS süreleri MT grubunda 50 ± 6.72 (%95 GA: 36.81-63.18) ay, MMT grubunda 39 ± 5.44 (%95 GA: 28.32-49.67) aydı. Gruplar arasında BRS süreleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.49$) (Şekil 7). 5 yıllık BRS oranları MT grubu için $\%45.4 \pm \%8.3$ MMT grubu için $\%41.9 \pm \%12.1$ olarak hesaplandı (HR: 0.79, %95 GA: 0.41-1.52, $p=0.494$).



Şekil 7. Biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım eğrileri

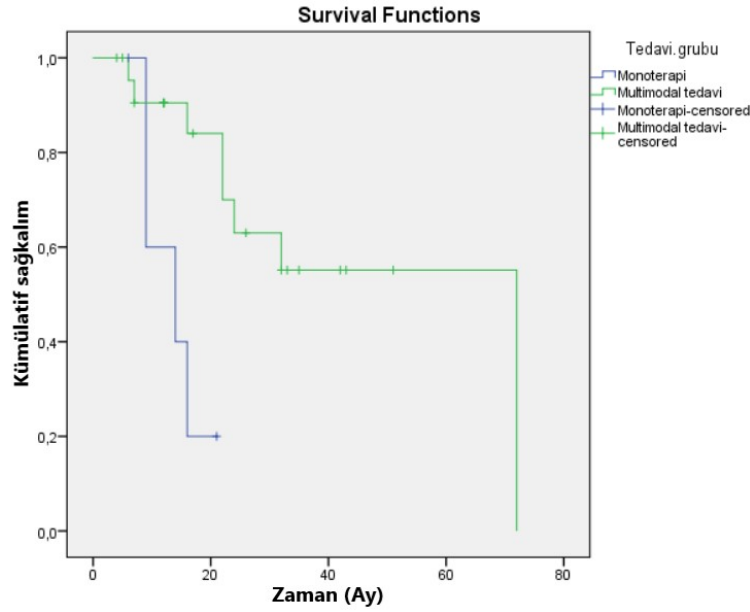
LNİ olan ve olmayan hastalar kendi aralarında biyokimyasal rekürrens açısından karşılaştırıldığında LNİ olmayan monoterapi hastalarında BRS süresi medyanı 51 ± 7.79 (%95 GA: 35.72-66.27) ay, LNİ olmayan multimodal tedavi hastalarında ise 34 ± 20.4 (%95 GA: 0-73.99) ay olup gruplar arasında anlamlı fark

bulunamadı ($p=0.219$) (Şekil 8). LNİ olmayan MT grubu hastalarda 5 yıllık BRS oranı $\%47.3 \pm \%8.5$ iken MMT grubu hastalarda bu oran $\%21.6 \pm \%18.3$ 'tü (HR: 1.73, %95 GA: 0.70-4.27, $p=0.228$).



Şekil 8. LNİ olmayan hastalarda biyokimyasal rekürrensiz sağ kalım eğrileri

LNİ olan monoterapi hastalarında ortalama BRS süresi 13.8 ± 2.02 (9.82-17.77) ay, LNİ olan multimodal tedavi hastalarında ise 48.63 ± 7.20 (34.50-62.75) ay olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0.007$) (Şekil 9). LNİ olan MMT grubu hastalarda 2 yıllık BRS oranı $\%63.0 \pm \%12.3$ iken MT grubu hastalarda $\%20.0 \pm \%17.9$ idi (HR: 0.16, %95 GA: 0.03-0.74, $p=0.019$).



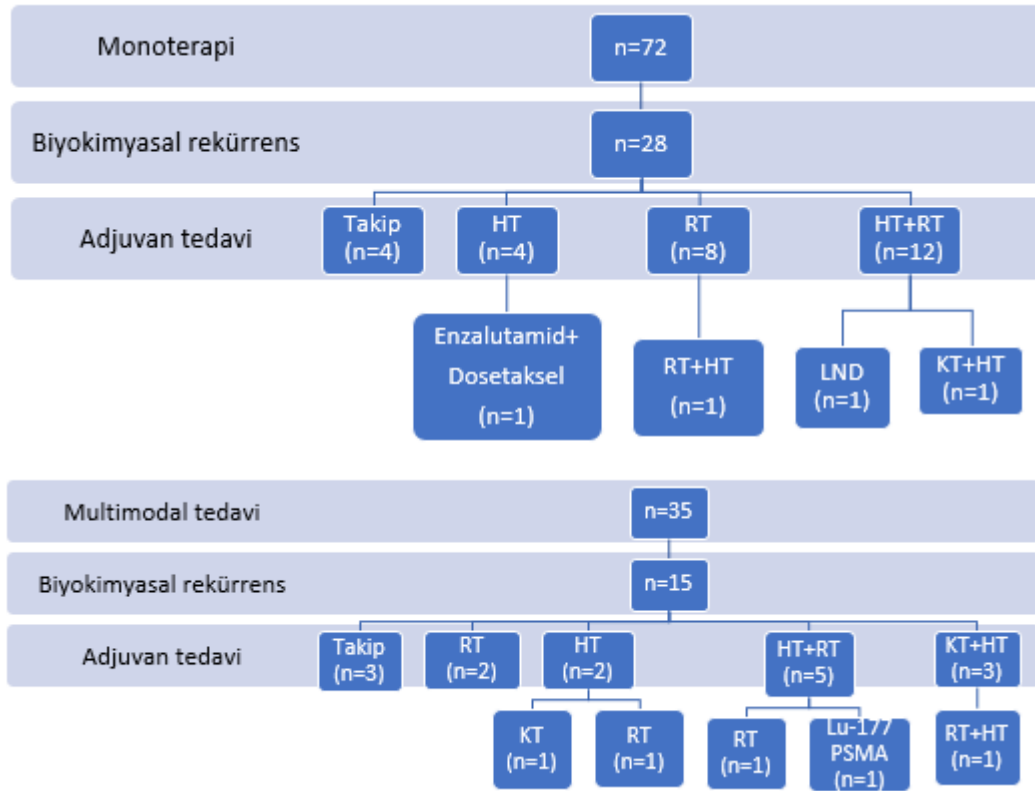
Şekil 9. LNİ olan hastalarda biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım eğrileri

LNİ olmayan MMT grubundaki hastaların hiçbirinde metastatik progresyon gerçekleşmediği için sağ kalım süreleri hesaplanamadı. LNİ olmayan MT grubundaki hastaların 7 yıllık metastazsız sağ kalım (MS) oranı 92 ± 3.9 olarak hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.381$).

LNİ olan MMT grubundaki hastalarda ise ortalama metastazsız sağ kalım süresi 67.76 ± 8.19 (52.71-83.82) ay, MT grubunda ise 56.2 ± 8.76 (39.02-73.38) aydı. Gruplar arasında MS süresi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.775$). MMT grubunda 5 yıllık MS oranı 60.1 ± 1.6 iken MT grubunda 80 ± 1.8 olarak hesaplandı (HR: 1.36 %95 GA:0.15-11.81, $p=0.776$)

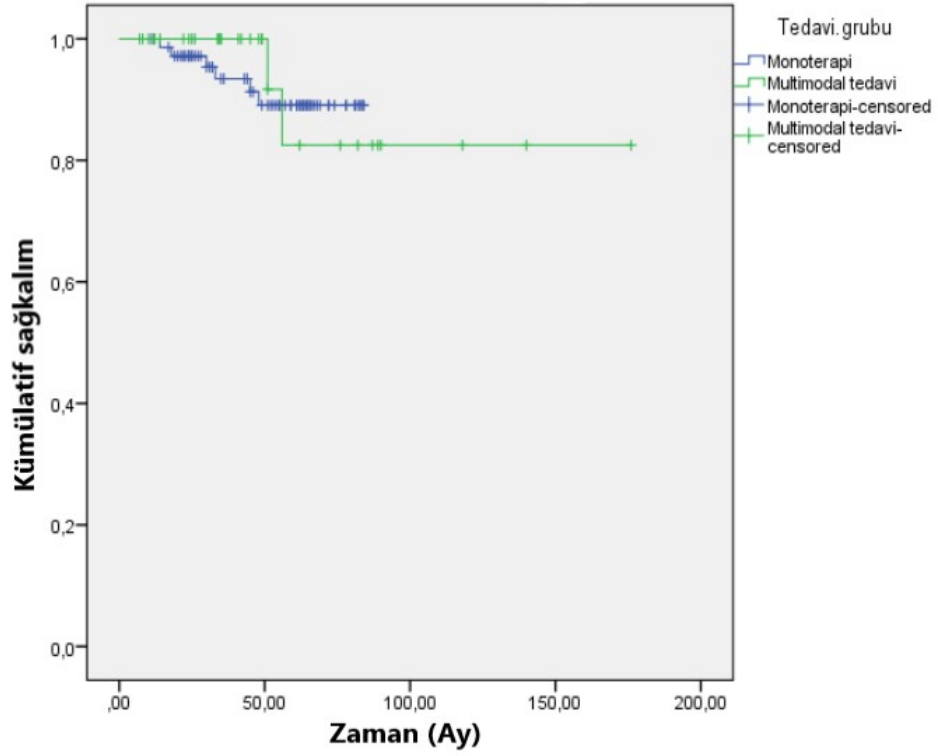
Biyokimyasal rekürrens gerçekleşen hastaların 31 tanesinde (%72.1) cerrahi sınır pozitifliği mevcut olup 12 tanesinde (%27.9) CS negatifti. Biyokimyasal rekürrens gerçekleşmeyen hastaların ise 28'inde (%46.7) CS pozitifliği mevcut olup 32'sinde (53.3) CS negatifti. CS pozitif olan 59 hastanın 31'inde (%52.5) biyokimyasal rekürrens görülürken, CS negatif 44 hastanın 12'sinde (%27.3) biyokimyasal rekürrens görüldü. CS pozitifliğinde biyokimyasal rekürrens istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sıkı ($p=0.01$).

MT grubundaki biyokimyasal rekürrens gerçekleşen 4 hasta (%14.3) takip edilirken 4 kişiye (%14.3) hormonal tedavi, 8 kişiye (%28.6) radyoterapi, 12 kişiye (%42.9) ise hormonal tedavi ile birlikte radyoterapi uygulandı. Hastalardan birine postoperatif 6. ayda yapılan ⁶⁸Ga-PSMA PET/BT ile LNİ tespit edilmesi üzerine pelvik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Bir hastanın hormonal tedavi ve radyoterapi sonrası PSA yüksekliğinin devam etmesi sonrası kemik metastazı tespit edilmesi üzerine kemoterapi ile birlikte hormon tedavisi uygulanmış ve hasta postoperatif 24. ayda hayatını kaybetmiştir. Başka bir hastada ise adjuvan hormonal tedaviye rağmen kemik metastazı gelişmiş olup Abirateron asetat tedavisi ile devam edilmiştir. MMT grubundaki biyokimyasal rekürrens görülen 15 hastanın 3'ü takip edilmiş, 2 hastaya hormonal tedavi, 2 hastaya radyoterapi, 5 hastaya hormonal tedavi ile birlikte radyoterapi, 3 hastaya ise hormonal tedavi ile birlikte kemoterapi uygulanmıştır. Bu hastaların 4'ünde metastatik progresyon gerçekleşmiş olup bir kişi karaciğer metastazı nedeniyle kemoterapi ve hormonal tedavi almış, postoperatif 54. ayda PK'ye bağlı hayatını kaybetmiş, 3 kişide ise LN ve kemik metastazları tespit edilmiş olup 2'sine prostat lojuna ve lenf nodlarına radyoterapi ve hormonal tedavi; birine ise prostat lojuna ve kemik metastazlarına radyoterapi ile birlikte hormonal tedavi uygulanmıştır. 1 hastada ise tekrar PSA nüksü gerçekleşmesi üzerine Lutesyum 177 PSMA tedavisi uygulanmıştır (Şekil 10). Genel olarak MT grubunda adjuvan tedavi oranı %33.3 iken MMT grubunda bu oran %34.2 idi. İki grup arasında adjuvan tedavi oranları açısından anlamlı fark bulunamadı (p=0.922).



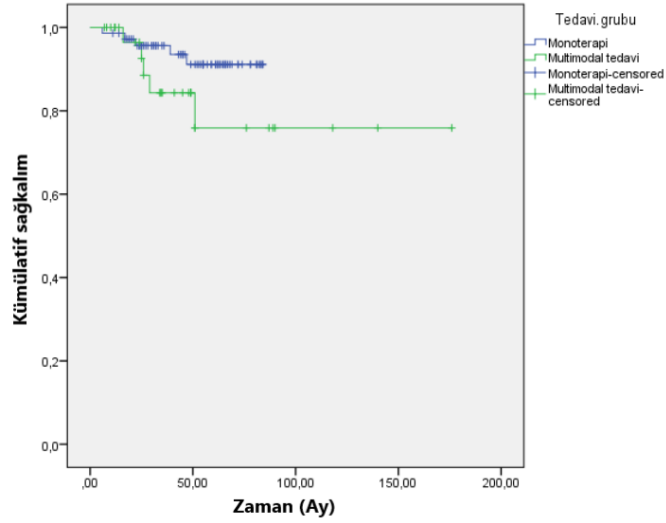
Şekil 10. PSA nüksü sonrası uygulanan tedaviler

Toplam 8 hasta hayatını kaybetmiş olup bunların 6'sı MT grubundan, 2'si ise MMT grubundandı. MMT grubundaki 2 kişi PK progresyonuna bağlı hayatını kaybederken, MT grubundan 3 kişi PK'ye bağlı, 1 kişi yanık nedeniyle, 1 kişi miyokard infarktüsü nedeniyle, 1 kişi ise sonradan gelişen akciğer kanserine bağlı hayatını kaybetmişti. Genel sağ kalım süreleri MT grubu için ortalama 78.47 ± 2.14 (%95 GA: 74.26-82.69) ay, MMT grubu için ortalama 154.58 ± 13.79 (%95 GA: 127.55-181.61) aydı. Gruplar arasında genel sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.842$) (Şekil 11). 5 yıllık sağ kalım oranları MT grubunda $\%89.1 \pm \%4.3$, MMT grubunda ise $\%82.5 \pm \%11.3$ olarak hesaplandı (HR: 0.84, %95 GA: 0.17-4.22, $p=0.842$).



Şekil 11. Genel sağ kalım eğrileri

Toplam 10 hastada (%9.3) metastatik progresyon gerçekleşmiş olup bunların 5'i MT grubundan (%6.9), 5'i ise MMT grubundan (%14.3) hastalardı. Metastazsız sağ kalım (MS) süreleri incelendiğinde MT grubunda ortalama 79.15 ± 2.08 (75.07-83.24) ay, MMT grubunda 141.68 ± 14.17 (113.89-169.47) ay olarak hesaplandı. Gruplar arası MS süreleri açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0.123$). 4 yıllık MS oranı MT grubunda 91.1 ± 3.9 , MMT grubunda ise 84.3 ± 7.2 olarak bulundu (HR: 2.56, %96 GA: 0.74-8.89, $p=0.137$) (Şekil 12).

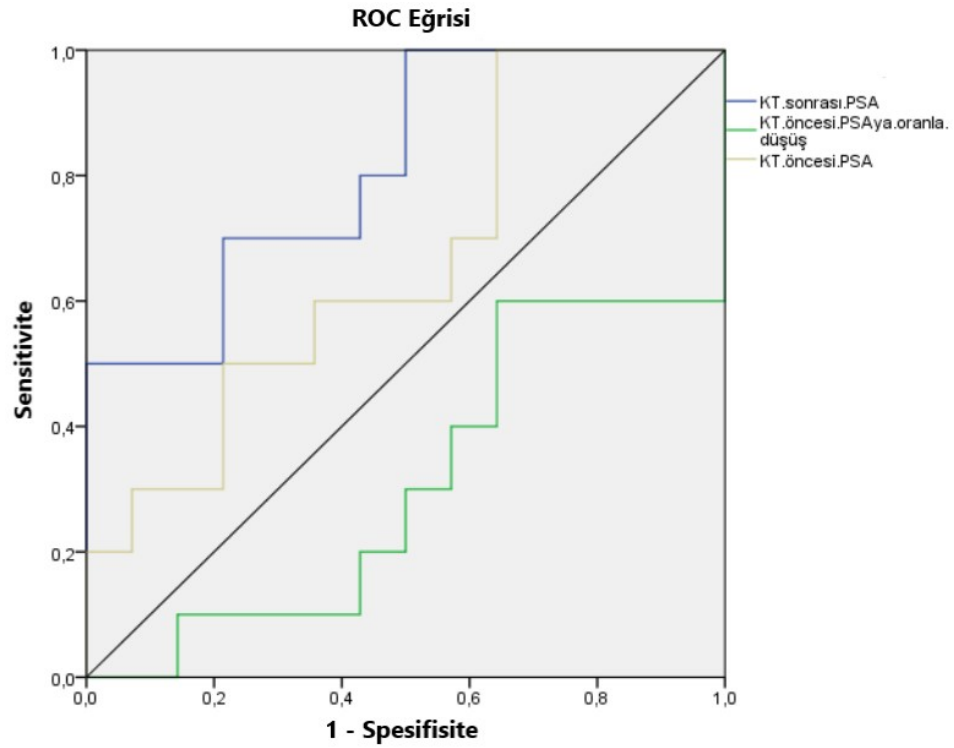


Şekil 12. Metastazsız sağ kalım eğrileri

MMT grubundaki hastaların kemoterapi (KT) öncesi ve sonrası PSA değerleri incelenerek düşüş oranları hesaplandı. ROC eğrileri çizilerek KT öncesi PSA değeri, KT sonrası PSA değeri veya KT öncesi ve sonrası PSA değerleri arasındaki düşüş oranı ile biyokimyasal rekürrens arasındaki ilişki incelendi. Her değer için eğri altında kalan alanlar (EAA) hesaplandı ve en yüksek EAA değerinin KT sonrası PSA seviyesine ait olduğu (EAA= 0.814) ve biyokimyasal rekürrensi anlamlı şekilde etkileyen tek parametrenin bu olduğu görüldü ($p=0.01$) (Tablo 19) (Şekil 13). KT sonrası PSA'nın biyokimyasal rekürrens için eşik değeri 0.985 ng/mL olarak hesaplandı. Bu değer için %70 sensitivite ve %79 spesifisite ile biyokimyasal rekürrensi öngördüğü bulundu.

Tablo 19. PSA parametreleri ROC analizi

PSA parametreleri	EAA	Standart Hata	P değeri	%95 Güven aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
KT sonrası PSA	0.814	0.088	0.010	0.642	0.987
KT öncesi PSA	0.664	0.113	0.178	0.442	0.887
KT öncesi PSA'ya oranla düşüş	0.307	0.113	0.114	0.086	0.528



Şekil 13. ROC eğrileri

RP spesimenlerinin patolojik incelemesinde tespit edilen ISUP derecelerinin PSA nüksü ile ilişkisinin incelendiği subgrup analizinde ISUP derece 5 ile 5'in altındaki ISUP dereceleri arasında BRS açısından anlamlı fark bulundu.

5. TARTIŞMA

Dosetaksel ve farklı kemoterapötikler ile neoadjuvan tedavi birçok çalışmaya konu olmuş ancak randomize çalışmaların azlığı sebebiyle henüz kılavuzların önerileri arasına girip yaygın kullanım kazanmamıştır. Literatürdeki çalışmalar dosetaksel kemoterapisinin güvenlik ve uygulanabilirliğini genel olarak göstermekle beraber sağ kalım avantajı ve patolojik yanıt açısından sonuçlar farklılık gösterebilmektedir.

Bu çalışmada RP öncesi 3 haftalık periyodlarla 75 mg/m² Dosetaksel kemoterapisi ile 3 aylık periyodlarla 22.5 mg Leuprolid tedavisi kombinasyonunun yüksek riskli ve lokal ileri PK hastalarındaki etkisi incelendi.

5.1. Sağ Kalım

Çalışmanın ana sonuçları neoadjuvan kemohormonal tedavinin yüksek riskli PK hastalarında BRS, GSK ve MS üzerine etkisi olmadığı, LNİ olan hastalarda ise biyokimyasal rekürrensi azaltarak sağ kalım oranını artırdığıdır. Çalışmanın bu sonucu literatürdeki daha eski çalışmalarla örtüşmekle birlikte genel hasta grubunda kemohormonal tedavinin etkisiz olması diğer çalışmalarla uyumlu gözükmemektedir. Bu konuda benzer tedaviler ve hasta gruplarıyla yapılan tek randomize kontrollü çalışma olan 2020 yılında Eastham ve ark. tarafından yayınlanan CALGB 90203 (Alliance) çalışması, LNİ olmayan yüksek riskli lokalize PK hastaları üzerine kemohormonal tedavinin etkinliğini incelemiş ancak hedeflenen 3 yıllık ve 5 yıllık biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalım sağlanamamıştır. Bununla birlikte NAKHT'nin tüm takip süresinin sonunda (medyan 6.1 yıl) genel sağ kalım, metastazsız sağ kalım ve biyokimyasal rekürrenssiz sağ kalımı sadece RP uygulanan gruba göre anlamlı olarak uzattığı bulunmuştur [186]. Metastatik hastalarla birlikte yüksek riskli hastaların değerlendirildiği STAMPEDE çalışmasında ise neoadjuvan Dosetaksel kemoterapisinin genel sağ kalımı ve progresyonsuz sağ kalımı anlamlı şekilde artırdığı ve subgrup analizlerinde bu etkinin hastada metastaz varlığından bağımsız olduğu gösterilmiştir [182].

Bir başka faz 3 çalışma olan GETUG-12 çalışmasında ise neoadjuvan Doseksel ve Estramustin, ADT ile kombine şekilde yüksek riskli ve lokal ileri hastalara uygulanmış ve yalnızca neoadjuvan ADT alan hastalarla karşılaştırıldığında rekürrensiz sağ kalımı uzattığı görülmüştür [158]. Bu çalışmada da mevcut çalışmayı destekler şekilde neoadjuvan kemoterapinin esas olarak T3-4, yüksek tanı PSA seviyelerine sahip ve patolojik olarak lenf nodu tutulumu olan hastalarda etkili olduğu savunulmuştur.

2021 yılında Sasaki ve ark. tarafından yayınlanan prospektif bir çalışmada neoadjuvan Doseksel kemoterapisinin NCCN sınıflamasına göre yüksek risk sınıfına giren hastalarda BRS süresini uzattığı ancak çok yüksek risk grubundaki hastalarda bu etkiyi yaratmadığı raporlanmıştır [184].

Nosov ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan çalışmada ise orta ve yüksek riskli lokalize (N0) PK hastalarında, medyan 11.4 yıllık takip süresinde neoadjuvan Doseksel kemoterapisi, genel sağ kalıma etkisiz bulunurken biyokimyasal rekürrensiz sağ kalımı artırdığı görülmüştür [187]. Bunlar dışında çok sayıda faz 2 çalışma neoadjuvan Doseksel ve ADT kombinasyonunu veya tek başına neoadjuvan Doseksel kemoterapisini incelemiştir [188-193]. Medyan takip süreleri 18-61 ay arasında olan bu çalışmalarda %30 ile %55 arasında değişen biyokimyasal rekürrens oranları bildirilmiştir. Bu oranlar mevcut çalışmadaki rekürrens oranları ile örtüşmektedir (MMT grubunda %44.1, MT grubunda %40.6). Mevcut çalışma dizaynına benzer olan Pan ve ark. tarafından yayınlanan retrospektif bir çalışmada yüksek riskli ve lokal ileri hastalarda NAKHT, NAHT ve tek başına RP (RRP veya RYRP) karşılaştırılmış ve biyokimyasal rekürrens oranları bu gruplarda sırasıyla %14 (medyan takip süresi 19 ay), %47 (medyan takip süresi 13 ay) ve %81 (medyan takip süresi 9 ay) olarak hesaplanmış ve NAKHT'nin BRS'yi uzattığı bulunmuştur [194].

Sadece lokal ileri hastaları değerlendiren bir klinikopatolojik çalışmada 49.5 aylık medyan takip süresinde %57 oranında biyokimyasal rekürrens raporlanmıştır [195]. Zurita ve ark. tarafından yayınlanan klinik LNİ olan hastaların incelendiği bir faz 2 çalışmada ise 1 yıllık rekürrensizlik (PSA <0.1) oranı %31 olarak verilmiştir [192]. Bu 2 çalışmada LNİ olan hastaların biyokimyasal rekürrens oranları bu çalışmadakinden

yüksek olup bu farklılık hasta gruplarının klinik özelliklerine bağlanabileceği gibi bu çalışmalarda Dose-taksel'in düşük doz (35-40 mg/m²) kullanımından da kaynaklanabilir.

Mevcut çalışmada yaş ortalamaları MMT grubunda daha düşüktü ancak hasta grupları arasında Charlson Komorbidite İndeksi puan ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu. Bununla beraber NAKHT'nin genel hasta grubunda yapılan analizlerde literatürden farklı olarak rekürrensiz sağ kalım süresini, MMT grubundaki hastaların preoperatif klinik özelliklerinin (klinik LNİ oranlarının, tanı anındaki PSA ortalamalarının, klinik T3-4 hastalık oranlarının MMT grubunda anlamlı şekilde yüksek olması) olumsuzluğu ile açıklanabilir. Özellikle yalnızca LNİ olan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında anlamlı fark çıkması, LNİ oranları arasındaki yüksek farkın (MMT grubunda %65, MT grubunda %8) bu sonuca yol açan en önemli sebep olduğunu düşündürmektedir.

Bununla birlikte MMT grubundaki hastaların preoperatif başlanan hormonal tedaviye postoperatif dönemde devam etmesi de bu hastalarda biyokimyasal rekürrens oranının düşmesine yol açabilir. Ancak MT grubundaki hastalar yalnızca biyokimyasal rekürrens gerçekleşmesi durumunda adjuvan tedavi almışlardı. MMT grubunda neoadjuvan olarak başlanan hormon tedavisi göz önünde bulundurulmadığı zaman iki grupta adjuvan tedavi başlanma oranları benzerdi.

5.2. NEOADJUVAN Kemoterapi Yan Etkileri

Hastaların tamamı kemoterapi kürlerini tamamladı. Yalnızca 1 hasta febril nötropeni nedeniyle, 1 hasta nötropeni nedeniyle, 2 hasta lökopeni nedeniyle, 1 hasta ise anemi nedeniyle tedaviye ara vermek ve sonrasında doz değişikliği yapılmak zorunda kaldı. Kemoterapi yan etkileri CTCAE ile derecelendirildi ve derece 4 yan etkilerin %8.4 hastada, derece 3 yan etkilerin %14.1 hastada gerçekleştiği, derece 2 ve 1 yan etkilerin ise oldukça yaygın olduğu görüldü. Literatürdeki çalışmalarda yan etki oranları oldukça değişkenlik göstermektedir. CTCAE derece 3-4 yan etki oranları %5 ile %90 arasında değişmekte olup istatistiksel olarak olmasa da genel olarak doz yüksekliği ile derece 3-4 yan etki oranlarının arttığı görülmekteydi. Bu çalışmadaki

derece 3-4 yan etki oranları (%22.5) literatür ile uyum göstermektedir. Derece 1-2 yan etkiler ise tüm çalışmalarda oldukça yaygın görülmüştü [158,182,186-196].

5.3. Patolojik Sonuçlar

Postoperatif ve preoperatif patolojik sonuçlar karşılaştırıldığında her iki tedavi grubunda anlamlı değişim olmadığı görüldü. MMT grubunda hiçbir hastada patolojik tam yanıt görülmedi. Patolojik T ve N evreleri ve seminal vezikül invazyonu sıklığı MMT grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum MMT grubunda cN1 hastaların MT grubuna göre çok daha fazla olmasıyla açıklanabilir. Klinik olarak LNİ olup patolojik LNİ olmayan hastalar anlamlı olarak MMT grubunda daha fazlaydı. Bu çalışmada neoadjuvan kemohormonal tedavinin aslında lenf nodu tutulumunun gerilemesine yol açtığı (%30 hasta cN1 iken pN0 oldu) ancak genel hasta sayılarına bakıldığında pN1 hasta sayısının MMT grubunda oransal olarak fazla olmasının bu etkiyi maskelendiği düşünüldü. Cerrahi sınır pozitifliği iki grupta da benzer oranlardaydı. Ekstraprostatik uzanım sıklığı ise anlamlı olarak MMT grubunda daha az görülmekteydi. CALGB 90203 (Alliance) çalışmasında pT evresi, pelvik LNİ, SVİ ve CS pozitifliği kemohormonal tedavi verilen hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunurken, Nosov ve ark.'nın çalışmasında ise hasta grupları arasında patolojik T evresi, CS pozitifliği ve Gleason skorları açısından anlamlı fark bulunamamıştır [186,187]. Magi-Galluzi ve ark.'nın çalışmasında ise SVİ, CS pozitifliği ve LNİ açısından kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında fark bulunmazken, EPU anlamlı olarak kemoterapi alan hastalarda daha sık görülmüştür [195]. Ancak mevcut çalışmaya benzer olarak bu çalışmada da kemoterapi grubundaki hastaların klinik T evreleri kontrol grubuna göre daha yüksektir. Pan ve ark.'nın çalışmasında ise neoadjuvan kemohormonal tedavi, neoadjuvan hormonal tedavi ve yalnızca cerrahi tedavi grupları arasında CS pozitifliği ve tedaviye patolojik tam yanıt (pT0) oranları açısından fark yokken, T evresinde gerileme, organa sınırlı hastalık ve pT3-4 hastalık oranları NAKHT grubunda daha iyiydi [194].

5.4. Cerrahi Tedavi Ve Komplikasyonları

Mevcut çalışmada hastalar iki farklı yöntemle ameliyat edildi; retropubik radikal prostatektomi (RRP) ve robot yardımlı radikal prostatektomi (RYRP). Ortalama ameliyat süresi 155.75 dakika, medyan kan kaybı miktarı RRP için 200 (50-3500) ml, RYRP için 100 (20-600) ml idi. Medyan yatış süresi tüm gruplar için 3 gündü. Transfüzyon gerektiren kanama 7 kişide görüldü (4 MMT, 3 MT grubu), anastomoz kaçağı ise toplam 5 kişide görüldü (4 RRP, 1 RYRP grubu). Bunlar dışında 2 kişide lenfösel, 1 kişide rektal yaralanma, 1 kişide internal iliak arter yaralanması, 1 PTE, 3 yara yeri enfeksiyonu, 2 üretral darlık görüldü. Tüm cerrahi veriler incelendiğinde yalnızca kanama miktarları açısından tedavi gruplarının arasında fark olduğu görüldü ve bunun MMT grubunda daha çok açık ameliyat yapılmasına bağlı olduğu düşünüldü. NAKHT ameliyat süresini, postoperatif yatış süresini veya cerrahi komplikasyon sıklığını etkilediğine dair kanıt bulunmuyordu. Cerrahi veriler literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu idi.

Literatürde hem açık hem de laparoskopik/robotik yöntem kullanılarak yapılan yalnızca 3 çalışma vardı [186,192,194].

CALGB 90203 Alliance çalışmasında kemoterapi alan hastalarda almayanlara göre daha fazla derece 3 hemoglobin düşüşü ve postoperatif kanama görülmüştü. İntraoperatif komplikasyonlar ise oldukça nadirdi ve gruplar arasında benzer sıklıktaydı [186].

Pan ve ark.'nın çalışmasında neoadjuvan (NA) tedavi almayan, NA hormonal tedavi (NAHT) alan ve NA kemohormonal tedavi (NAKHT) alan üç hasta grubu için ortalama ameliyat süreleri 150 dakika, 178 dakika ve 183 dakika olarak bildirilmişti. Aynı gruplar için intraoperatif kan kaybı miktarı sırasıyla 355 ml, 347 ml ve 335 ml, ortalama postoperatif yatış süreleri ise sırasıyla 6,5 gün, 6,1 gün ve 6,2 gün idi. Gruplar arasında hiçbir parametre açısından anlamlı fark bildirilmemişti. İntraoperatif komplikasyonlar ise NA tedavi almayan grupta 1 kişide (%2.27), NAHT grubunda 1 kişide (%1.43) rektal yaralanma, ve yine grup sırasına göre 2 kişide (%5.54), 3 kişide (%4.29) ve 2 kişide (%3.85) olmak üzere iliak damar yaralanması şeklinde bildirilmişti [194].

Zurita ve ark.'nın çalışmasında ise median intraoperatif kan kaybı 0.7 (0.1-2.9) litre, median postoperatif yatış süresi 2 (1-16) gün olarak bildirilmiştir. 4 kişide (%11) transfüzyon gerektirecek kanama, 1 kişide (%2.7) ise rektal yaralanma gerçekleşmiş, bunlar dışında ise 5 kişide (%13.8) Clavien Dindo derece 1, 1 kişide (%2.7) derece 2, 2 kişide (%5.5) ise derece 3 postoperatif komplikasyon görülmüştü [192].

Diğer çalışmalar incelendiğinde mevcut çalışma ile uyumsuz herhangi bir bulguya rastlanmadı. Nosov ve ark.'nın neoadjuvan Doksetaksel tedavisinin rezektabiliteyi ve komplikasyon sıklığını etkilemediğini bildirdiği çalışmada sırasıyla MT ve MMT grupları için ameliyat süresi 164.5 ve 107 dakika, kanama miktarı 590 ve 743 ml, postoperatif yatış süreleri 10.6 ve 11.9 gün olarak görülmüştür. Cerrahi komplikasyon sıklıkları ise mevcut çalışmadan farklı değildi ve 1 kişide rektal yaralanma, 1 kişide majör vasküler yaralanma, 4 kişide lenfore bildirilmiştir [187].

Thalgott ve ark. ise 195 dakika ortalama ameliyat süresi, 600 ml ortalama kan kaybı, 6 (%20) hastada lenfösel, 5 (%16.7) hastada venöz tromboemboli bildirmiştir. Ancak bu çalışma mevcut çalışma ve diğer çalışmalardan farklı olarak %23.3 hastada periprostatik fibrozis nedeniyle rezektabilitenin azaldığını bildirmiştir [191].

İnkontinans ve erektil disfonksiyon verileri literatürde oldukça değişkendi. Mevcut çalışmada inkontinans oranları literatürdeki inkontinans oranlarından daha yüksek gözükmetedir. Bunun hastaların klinik özelliklerinden çok inkontinans tanımına bağlı olduğu düşünüldü. Diğer çalışmalarda inkontinansa dair objektif veriler paylaşılmamış olup hangi derecedeki inkontinansların verilere dahil edildiği net değildir. Bu çalışmada ise hastaların ICIQ-UI SF puanları üzerinden derecelendirme yapılarak hafif inkontinansların da dahil edilmesi sonucu bu oranın daha yüksek olduğu düşünüldü. İnkontinans görülme oranı %39.3 (42 hasta) olup tedavi grupları arasında inkontinans sıklığı açısından fark yoktu. Bunların %4.7'lik kısmı (5 hasta) ciddi inkontinans (ICIQ-UI SF >7), %34.6'lık kısmı (37 hasta) ise ılımlı inkontinans (ICIQ-UI SF 2-7) idi.

Erektil disfonksiyon ise hastaların %57.9'unda (62 hasta) görüldü. ED oranları MMT grubunda %74.3 iken MT grubunda %50 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak p değeri çok sınırdaki olup istatistiksel olarak çok

güçlü bir fark değildi. Aynı zamanda MMT grubundaki hastaların daha olumsuz preoperatif patolojik özelliklere ve preoperatif ereksiyon fonksiyonlarına sahip olması da bu duruma sebep olabilirdi. Bu sonuca yol açan en önemli sebep ise MMT grubundaki hastalarda preoperatif klinik özelliklerinin olumsuzluğu sonucu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az damar sinir paketi korunmasıydı.

Nosov ve ark. NA kemoterapi grubunda %9.5 oranında inkontinans, %95.2 oranında ED, NA tedavi almayan grupta ise %17.4 oranında inkontinans, %91.3 oranında ED bildirmiş, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştı. Ancak bu çalışmada hastaların hangi derecede inkontinan olduklarına veya erektil fonksiyonun şiddetine dair bir veri bulunmamaktaydı [187]. Febbo ve ark. ise 16 hastanın yalnızca 1 tanesinde (%6.2) inkontinans, %100 oranında ise ED bildirmişti [196]. Fakat bu çalışmadaki en uzun takip süresi 40 aydı. Dreicer ve ark. ise %10.7 oranında hafif derecede inkontinans bildirmişti [193]. Thalgott ve ark. 30 hastanın yalnızca 1'inde (%3.3) inkontinans, 14'ünde (%53.9) ise ED bildirmişti. Mevcut çalışmada ED oranları literatürdeki oranlarla benzer olup inkontinans oranları daha önce bahsedilen sebeplerle bir miktar daha yüksek bulundu. Ancak bu çalışmada erektil fonksiyon ve kontinans bilgileri sağ kalım verileri gibi uzun dönemleri yansıtmamaktaydı. Bunun da bu oranların bir miktar yüksek olmasına yol açmış olabileceği düşünüldü.

5.5 Kısıtlılıklar

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynydı. Hastalar geçmişe yönelik taranarak toplandığından tedavi seçimleri konusunda yapılan tercihlerin yarattığı taraf tutma giderilemediği için çalışmanın sonucunu etkileyebilirdi. Hastalardan yüz yüze anamnez alınmaması ve geçmişe yönelik dosyalardan bilgi edinilmesi bazı bilgilerde eksikliğe sebep olmuştur. Bazı verilerin ise uzun dönemde sorgulanmaması bu sonuçların kısa dönem sonuçlar olmasına yol açmıştır. Hasta sayıları tek merkez çalışması olması ve hastaların homojenizasyonu adına bir miktar hastanın dışlanması sebebiyle çok yüksek değildi. Çalışmada eğilim skoru eşleştirmesi yapılmaması da gruplar arasında klinik ve patolojik özellikler bakımından olan farkın

giderilememesine ve grupların farklı risklere sahip olmasına sebep olmuştur. Hasta sayısının az olması metastaz ve genel sağ kalım gibi verilerde olay sayısı azlığına sebep olarak yapılan istatistiğin gücünü azaltmıştır. Bir diğer kısıtlılık ise neoadjuvan hormonal tedavi grubunun olmamasıydı.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçları yüksek riskli PK hastalarında klinik olarak lenf nodu invazyonu bulunması durumunda neoadjuvan kemohormonal tedavi kullanımını desteklemektedir. Neoadjuvan Doksetel tedavisi ADT ile kombine olarak tolere edilebilir toksisite oranlarıyla, cerrahi tedaviyi engellemeden ve komplikasyon oranlarını artırmadan güvenli şekilde kullanılabilir ve LNİ olan yüksek riskli PK hastalarında biyokimyasal rekürrensiz sağ kalımın uzamasını sağlar. Bu sonuçların daha yüksek hasta sayılarına sahip randomize çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] Ferlay J EM, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 2020 [cited 2023]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
- [2] Rodrigues G, Warde P, Pickles T, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J*. 2012 Apr;6(2):121-7.
- [3] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
- [4] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*. 2021 2021/02/01/;79(2):243-262.
- [5] Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res*. 2007 May 15;67(10):5033-41.
- [6] Small EJ. Can targeting the androgen receptor in localized prostate cancer provide insights into why men with metastatic castration-resistant prostate cancer die? *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3689-91.
- [7] Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1;137(7):1749-57.
- [8] Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008 Feb;15(1):3866-71.
- [9] Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol*. 2017 Jan;14(1):26-37.
- [10] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5.
- [11] Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev*. 2007;31(1):29-34.
- [12] Randazzo M, Müller A, Carlsson S, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study

- of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 2016 Apr;117(4):576-83.
- [13] Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003 Apr 15;97(8):1894-903.
- [14] Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(10):e27130.
- [15] Grill S, Fallah M, Leach RJ, et al. Incorporation of detailed family history from the Swedish Family Cancer Database into the PCPT risk calculator. *J Urol.* 2015 Feb;193(2):460-5.
- [16] Giri VN, Hegarty SE, Hyatt C, et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate.* 2019 Mar;79(4):333-339.
- [17] Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol.* 2020 Jan;77(1):24-35.
- [18] Castro E, Goh C, Leongamornlert D, et al. Effect of BRCA Mutations on Metastatic Relapse and Cause-specific Survival After Radical Treatment for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2015 Aug;68(2):186-93.
- [19] Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2013 May 10;31(14):1748-57.
- [20] Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, et al. Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer.* 2016 Jun 1;138(11):2579-91.
- [21] Cook LS, Goldoft M, Schwartz SM, et al. Incidence of adenocarcinoma of the prostate in Asian immigrants to the United States and their descendants. *J Urol.* 1999 Jan;161(1):152-5.
- [22] Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health.* 2015 Sep 18;15:913.
- [23] Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1012-20.
- [24] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013 Feb;36(2):132-9.
- [25] Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Sep;16(3):254-9.

- [26] Li Y, Cheng X, Zhu JL, et al. Effect of Statins on the Risk of Different Stages of Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *Urol Int*. 2022;106(9):869-877.
- [27] Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Dec;23(12):2936-42.
- [28] Rivera-Izquierdo M, Pérez de Rojas J, Martínez-Ruiz V, et al. Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 19;13(16).
- [29] Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*. 2016 Sep;27(9):1049-58.
- [30] Zhao J, Stockwell T, Roemer A, et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2016 Nov 15;16(1):845.
- [31] Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Recent Results Cancer Res*. 2014;202:39-46.
- [32] Chen X, Zhao Y, Tao Z, et al. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Jan 11;11(2):e038902.
- [33] Chen P, Zhang W, Wang X, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(33):e1260.
- [34] Rowles JL, 3rd, Ranard KM, Applegate CC, et al. Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2018 Sep;21(3):319-336.
- [35] Ilic D, Misso M. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. *Maturitas*. 2012 Aug;72(4):269-76.
- [36] Nouri-Majd S, Salari-Moghaddam A, Aminianfar A, et al. Association Between Red and Processed Meat Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Nutr*. 2022;9:801722.
- [37] Zhang M, Wang K, Chen L, et al. Is phytoestrogen intake associated with decreased risk of prostate cancer? A systematic review of epidemiological studies based on 17,546 cases. *Andrology*. 2016 Jul;4(4):745-56.
- [38] Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, et al. Soy Consumption and the Risk of Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Jan 4;10(1).

- [39] Kristal AR, Till C, Song X, et al. Plasma vitamin D and prostate cancer risk: results from the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Aug;23(8):1494-504.
- [40] Cui Z, Liu D, Liu C, et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: A MOOSE-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb;96(5):e5944.
- [41] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama.* 2009 Jan 7;301(1):39-51.
- [42] Knijnik PG, Brum PW, Cachoeira ET, et al. The impact of 5-alpha-reductase inhibitors on mortality in a prostate cancer chemoprevention setting: a meta-analysis. *World J Urol.* 2021 Feb;39(2):365-376.
- [43] Haider A, Zitzmann M, Doros G, et al. Incidence of prostate cancer in hypogonadal men receiving testosterone therapy: observations from 5-year median followup of 3 registries. *J Urol.* 2015 Jan;193(1):80-6.
- [44] Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al. Low Free Testosterone and Prostate Cancer Risk: A Collaborative Analysis of 20 Prospective Studies. *Eur Urol.* 2018 Nov;74(5):585-594.
- [45] Burns JA, Weiner AB, Catalona WJ, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 May;75(5):846-852.
- [46] Lian WQ, Luo F, Song XL, et al. Gonorrhoea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit.* 2015 Jul 1;21:1902-10.
- [47] Islami F, Moreira DM, Boffetta P, et al. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014 Dec;66(6):1054-64.
- [48] Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest Evidence on the Impact of Smoking, Sports, and Sexual Activity as Modifiable Lifestyle Risk Factors for Prostate Cancer Incidence, Recurrence, and Progression: A Systematic Review of the Literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus.* 2019 Sep;5(5):756-787.
- [49] Ju-Kun S, Yuan DB, Rao HF, et al. Association Between Cd Exposure and Risk of Prostate Cancer: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Feb;95(6):e2708.
- [50] Russo GI, Calogero AE, Condorelli RA, et al. Human papillomavirus and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging Male.* 2020 Jun;23(2):132-138.

- [51] Lin SW, Wheeler DC, Park Y, et al. Prospective study of ultraviolet radiation exposure and risk of cancer in the United States. *Int J Cancer*. 2012 Sep 15;131(6):E1015-23.
- [52] Pabalan N, Singian E, Jarjanazi H, et al. Association of male circumcision with risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015 Dec;18(4):352-7.
- [53] Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, et al. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up. *Eur Urol*. 2016 Dec;70(6):974-982.
- [54] Brierley J.D. GMK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8 ed.: UICC International Union Against Cancer; 2016.
- [55] Mellinger GT, Gleason D, Bailar J, 3rd. The histology and prognosis of prostatic cancer. *J Urol*. 1967 Feb;97(2):331-7.
- [56] Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 1974 Jan;111(1):58-64.
- [57] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol*. 2016 Feb;40(2):244-52.
- [58] Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol*. 2000 Apr;24(4):477-8.
- [59] Paner GP, Gandhi J, Choy B, et al. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 May;143(5):550-564.
- [60] Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1228-42.
- [61] Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):120-34.
- [62] Anderson BB, Oberlin DT, Razmaria AA, et al. Extraprostatic Extension Is Extremely Rare for Contemporary Gleason Score 6 Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Sep;72(3):455-460.
- [63] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, et al. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) ≤ 6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol*. 2012 Sep;36(9):1346-52.
- [64] Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2018 Sep 5;362:k3519.

- [65] Distler FA, Radtke JP, Bonekamp D, et al. The Value of PSA Density in Combination with PI-RADS™ for the Accuracy of Prostate Cancer Prediction. *J Urol*. 2017 Sep;198(3):575-582.
- [66] Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999 Mar;161(3):835-9.
- [67] Herrera-Caceres JO, Wettstein MS, Goldberg H, et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*. 2020 Sep;14(9):E453-e457.
- [68] Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007 Dec;70(6):1117-20.
- [69] Lilja H. A kallikrein-like serine protease in prostatic fluid cleaves the predominant seminal vesicle protein. *J Clin Invest*. 1985 Nov;76(5):1899-903.
- [70] Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, et al. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*. 1979 Sep;17(2):159-63.
- [71] Habib FK, Ross M, Tate R, et al. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997 Feb;46(2):137-44.
- [72] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2239-46.
- [73] Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *Jama*. 1998 May 20;279(19):1542-7.
- [74] Omri N, Kamil M, Alexander K, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate*. 2020 Dec;80(16):1444-1449.
- [75] Maggi M, Panebianco V, Mosca A, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System 3 Category Cases at Multiparametric Magnetic Resonance for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2020 May 15;6(3):463-478.
- [76] Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, et al. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1521-7.
- [77] O'Brien MF, Cronin AM, Fearn PA, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3591-7.

- [78] Heidenreich A. Identification of high-risk prostate cancer: role of prostate-specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):976-7; discussion 978-9.
- [79] Bryant RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT study. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jul;107(7).
- [80] Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol.* 2014 Apr;6(2):74-7.
- [81] Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int.* 2012 Oct;110(7):942-8.
- [82] Correias JM, Halpern EJ, Barr RG, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol.* 2021 Mar;39(3):661-676.
- [83] Mannaerts CK, Engelbrecht MRW, Postema AW, et al. Detection of clinically significant prostate cancer in biopsy-naïve men: direct comparison of systematic biopsy, multiparametric MRI- and contrast-ultrasound-dispersion imaging-targeted biopsy. *BJU Int.* 2020 Oct;126(4):481-493.
- [84] Bratan F, Niaf E, Melodelima C, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013 Jul;23(7):2019-29.
- [85] Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology.* 2018 Jan;286(1):186-195.
- [86] Drost FH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Apr 25;4(4):Cd012663.
- [87] Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int.* 2021 Feb;127(2):175-178.
- [88] Stephan C, Klaas M, Müller C, et al. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006 Jan;52(1):59-64.
- [89] Eggener SE, Large MC, Gerber GS, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013 Nov;112(7):925-9.
- [90] Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, et al. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus.* 2019 Jan;5(1):20-28.

- [91] Wiener S, Haddock P, Cusano J, et al. Incidence of Clinically Significant Prostate Cancer After a Diagnosis of Atypical Small Acinar Proliferation, High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia, or Benign Tissue. *Urology*. 2017 Dec;110:161-165.
- [92] Zigeuner R, Schips L, Lipsky K, et al. Detection of prostate cancer by TURP or open surgery in patients with previously negative transrectal prostate biopsies. *Urology*. 2003 Nov;62(5):883-7.
- [93] Panebianco V, Barchetti G, Simone G, et al. Negative Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Prostate Cancer: What's Next? *Eur Urol*. 2018 Jul;74(1):48-54.
- [94] Eichler K, Hempel S, Wilby J, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol*. 2006 May;175(5):1605-12.
- [95] Tu X, Liu Z, Chang T, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging-Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Oct;17(5):e860-e870.
- [96] Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, et al. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect*. 2016 Jun;144(8):1784-91.
- [97] Basourakos SP, Alshak MN, Lewicki PJ, et al. Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci*. 2022 Mar;37:53-63.
- [98] Farooq K, Asif M, Hameed N. ROLE OF POVIDONE-IODINE-SOAKED GAUZE IN PREVENTING INFECTIOUS COMPLICATIONS FOLLOWING TRANS RECTAL DIGITAL GUIDED PROSTATE BIOPSY. *Journal of Postgraduate Medical Institute*. 2021 12/31;35(4):225-9.
- [99] Taher Y, Ozen H, Akdogan B, et al. MP48-11 PROSPECTIVE RANDOMIZED CONTROLLED STUDY TO ASSESS THE EFFECT OF PERINEAL REGION CLEANSING WITH POVIDONE IODINE BEFORE TRANSRECTAL NEEDLE BIOPSY OF THE PROSTATE ON INFECTIOUS COMPLICATIONS. *Journal of Urology*. 2015 2015/04/01;193(4S):e598-e598.
- [100] Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. Nonantibiotic Strategies for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2021 Mar;205(3):653-663.
- [101] Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R, et al. Antibiotic Prophylaxis for the Prevention of Infectious Complications following Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*. 2020 Aug;204(2):224-230.
- [102] von Knobloch R, Weber J, Varga Z, et al. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core

- prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002 May;41(5):508-14; discussion 514.
- [103] Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, et al. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocain cream. *World J Urol.* 2004 Oct;22(4):281-4.
- [104] Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol.* 2019 Nov;2(6):617-624.
- [105] Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol.* 2017 Mar;71(3):353-365.
- [106] Alvarado CJ, Winter M, Bergersen P, et al. S&T-50 DOES TRANSPERINEAL PROSTATE BIOPSY REDUCE COMPLICATIONS COMPARED WITH TRANSRECTAL BIOPSY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. *The Journal of Urology.* 2016 04/01;195:e328-e329.
- [107] Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection? Results from the tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):916-21; discussion 921.
- [108] Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002 May;59(5):698-703.
- [109] Deng FM, Donin NM, Pe Benito R, et al. Size-adjusted Quantitative Gleason Score as a Predictor of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Eur Urol.* 2016 Aug;70(2):248-53.
- [110] Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol.* 2016 Jun 20;34(18):2182-90.
- [111] Kweldam CF, van der Kwast T, van Leenders GJ. On cribriform prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2018 Feb;7(1):145-154.
- [112] Miura N, Mori K, Mostafaei H, et al. The Prognostic Impact of Intraductal Carcinoma of the Prostate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* 2020 Nov;204(5):909-917.
- [113] Srigley JR, Delahunt B, Samaratinga H, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology.* 2019 Aug;51(5):463-473.

- [114] van Leenders G, van der Kwast TH, Grignon DJ, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020 Aug;44(8):e87-e99.
- [115] Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology*. 2008 Aug;53(2):177-83.
- [116] Bangma CH, Bul M, van der Kwast TH, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 Mar;85(3):295-302.
- [117] Kench JG, Judge M, Delahunt B, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy specimens: updated recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting. *Virchows Arch*. 2019 Sep;475(3):263-277.
- [118] Magi-Galluzzi C, Evans AJ, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. *Mod Pathol*. 2011 Jan;24(1):26-38.
- [119] van Veggel BA, van Oort IM, Witjes JA, et al. Quantification of extraprostatic extension in prostate cancer: different parameters correlated to biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology*. 2011 Oct;59(4):692-702.
- [120] Hollemans E, Verhoef EI, Bangma CH, et al. Prostate Carcinoma Grade and Length But Not Cribriform Architecture at Positive Surgical Margins Are Predictive for Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Am J Surg Pathol*. 2020 Feb;44(2):191-197.
- [121] Coakley FV, Oto A, Alexander LF, et al. ACR Appropriateness Criteria[®] Prostate Cancer-Pretreatment Detection, Surveillance, and Staging. *J Am Coll Radiol*. 2017 May;14(5s):S245-s257.
- [122] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016 Aug;70(2):233-45.
- [123] Morlacco A, Modonutti D, Motterle G, et al. Nomograms in Urologic Oncology: Lights and Shadows. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5).
- [124] Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7.
- [125] Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, et al. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*. 2020 Jun;9(3):1415-1427.
- [126] Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-

- Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol.* 2020 Apr;77(4):403-417.
- [127] Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014 Nov;43(11):1503-13.
- [128] Van Nieuwenhove S, Van Damme J, Padhani AR, et al. Whole-body magnetic resonance imaging for prostate cancer assessment: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging.* 2022 Mar;55(3):653-680.
- [129] Corfield J, Perera M, Bolton D, et al. (68)Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* 2018 Apr;36(4):519-527.
- [130] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020 Apr 11;395(10231):1208-1216.
- [131] Wong LM, Neal DE, Finelli A, et al. Evaluation of models predicting insignificant prostate cancer to select men for active surveillance of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015 Jun;18(2):137-43.
- [132] Capitanio U, Briganti A, Gallina A, et al. Predictive models before and after radical prostatectomy. *Prostate.* 2010 Sep 1;70(12):1371-8.
- [133] Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul;150(1):110-4.
- [134] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 May 20;90(10):766-71.
- [135] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17;98(10):715-7.
- [136] Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4300-5.
- [137] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012 Mar;61(3):480-7.

- [138] Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017 Oct;72(4):632-640.
- [139] Donohue JF, Bianco FJ, Jr., Kuroiwa K, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol*. 2006 Sep;176(3):991-5.
- [140] Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, et al. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. Part I: Risk Stratification, Shared Decision Making, and Care Options. *J Urol*. 2018 Mar;199(3):683-690.
- [141] Pisansky TM, Thompson IM, Valicenti RK, et al. Adjuvant and Salvage Radiotherapy after Prostatectomy: ASTRO/AUA Guideline Amendment 2018-2019. *J Urol*. 2019 Sep;202(3):533-538.
- [142] Tosco L, Briganti A, D'Amico A V, et al. Systematic Review of Systemic Therapies and Therapeutic Combinations with Local Treatments for High-risk Localized Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):44-60.
- [143] Nguyen DD, Haeuser L, Paciotti M, et al. Systematic Review of Time to Definitive Treatment for Intermediate Risk and High Risk Prostate Cancer: Are Delays Associated with Worse Outcomes? *J Urol*. 2021 May;205(5):1263-1274.
- [144] Bianco FJ, Jr., Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005 Nov;66(5 Suppl):83-94.
- [145] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014 Mar 6;370(10):932-42.
- [146] Kishan AU, Sun Y, Hartman H, et al. Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):304-316.
- [147] Joseph D, Denham JW, Steigler A, et al. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020 Mar 15;106(4):693-702.
- [148] Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol*. 2008 May;53(5):941-9.
- [149] Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Jr., et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007 Aug;178(2):493-9; discussion 499.
- [150] Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1265-72.

- [151] Chang K, Qin XJ, Zhang HL, et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl*. 2016 May-Jun;18(3):452-5.
- [152] Walz J, Joniau S, Chun FK, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2011 Mar;107(5):765-770.
- [153] Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):1-7; discussion 10-1.
- [154] Zwergel U, Suttman H, Schroeder T, et al. Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or =20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007 Oct;52(4):1058-65.
- [155] Ventimiglia E, Seisen T, Abdollah F, et al. A Systematic Review of the Role of Definitive Local Treatment in Patients with Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019 May;2(3):294-301.
- [156] Fischer-Valuck BW, Rao YJ, Brenneman RJ, et al. Overall survival comparison between androgen deprivation therapy (ADT) plus external beam radiation therapy (EBRT) vs ADT plus EBRT with brachytherapy boost in clinically node-positive prostate cancer. *Brachytherapy*. 2020 Sep-Oct;19(5):557-566.
- [157] James ND, Spears MR, Clarke NW, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA Oncol*. 2016 Mar;2(3):348-57.
- [158] Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):787-94.
- [159] Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):243-256.
- [160] Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*. 2006 Apr 20;24(12):1868-76.
- [161] Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 May 1;17(5):479-505.

- [162] Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012 Dec 8;380(9858):2018-27.
- [163] Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol*. 2014 Aug;66(2):243-50.
- [164] Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne GM, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1331-1340.
- [165] Sargos P, Chabaud S, Latorzeff I, et al. Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy plus short-term androgen deprivation therapy in men with localised prostate cancer after radical prostatectomy (GETUG-AFU 17): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1341-1352.
- [166] Hwang WL, Tendulkar RD, Niemierko A, et al. Comparison Between Adjuvant and Early-Salvage Postprostatectomy Radiotherapy for Prostate Cancer With Adverse Pathological Features. *JAMA Oncol*. 2018 May 10;4(5):e175230.
- [167] Iversen P, McLeod DG, See WA, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010 Apr;105(8):1074-81.
- [168] Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18;2006(4):Cd006019.
- [169] Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006 Jun;7(6):472-9.
- [170] Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Dec 10;32(35):3939-47.
- [171] Tilki D, Chen MH, Wu J, et al. Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy After Radical Prostatectomy for pN1 Prostate Cancer and the Risk of Death. *J Clin Oncol*. 2022 Jul 10;40(20):2186-2192.
- [172] Abdollah F, Dalela D, Sood A, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy in Node-positive Prostate Cancer Patients: The Importance of Patient Selection. *Eur Urol*. 2018 Sep;74(3):253-256.
- [173] Marra G, Valerio M, Heidegger I, et al. Management of Patients with Node-positive Prostate Cancer at Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2020 Oct;3(5):565-581.

- [174] Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, et al. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):20-5.
- [175] Mandel P, Rosenbaum C, Pompe RS, et al. Long-term oncological outcomes in patients with limited nodal disease undergoing radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection without adjuvant treatment. *World J Urol.* 2017 Dec;35(12):1833-1839.
- [176] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
- [177] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- [178] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
- [179] Mikkilineni N, Hyams ES. Neoadjuvant therapies for surgical management of high risk, localized prostate cancer. *Translational Cancer Research.* 2018:S662-S675.
- [180] Pienta KJ. Preclinical mechanisms of action of docetaxel and docetaxel combinations in prostate cancer. *Semin Oncol.* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):3-7.
- [181] Craft N, Chhor C, Tran C, et al. Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer Res.* 1999 Oct 1;59(19):5030-6.
- [182] James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Mar 19;387(10024):1163-77.
- [183] James ND, Ingleby FC, Clarke NW, et al. Docetaxel for Nonmetastatic Prostate Cancer: Long-Term Survival Outcomes in the STAMPEDE Randomized Controlled Trial. *JNCI Cancer Spectrum.* 2022;6(4).
- [184] Sasaki T, Nishikawa K, Kato M, et al. Neoadjuvant Chemohormonal Therapy before Radical Prostatectomy for Japanese Patients with High-Risk Localized Prostate Cancer. *Med Sci (Basel).* 2021 Apr 9;9(2).
- [185] Ge Q, Xu H, Yue D, et al. Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Prostate Cancer Before Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:906370.

- [186] Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B 90203 (Alliance): Radical Prostatectomy With or Without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy in Localized, High-Risk Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):3042-3050.
- [187] Nosov A, Reva S, Petrov S, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Using Reduced-Dose Docetaxel Followed by Radical Prostatectomy for Patients With Intermediate and High-Risk Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Prostate*. 2016 Nov;76(15):1345-52.
- [188] Chi KN, Chin JL, Winkquist E, et al. Multicenter phase II study of combined neoadjuvant docetaxel and hormone therapy before radical prostatectomy for patients with high risk localized prostate cancer. *J Urol*. 2008 Aug;180(2):565-70; discussion 570.
- [189] Mellado B, Font A, Alcaraz A, et al. Phase II trial of short-term neoadjuvant docetaxel and complete androgen blockade in high-risk prostate cancer. *Br J Cancer*. 2009 Oct 20;101(8):1248-52.
- [190] Womble PR, VanVeldhuizen PJ, Nisbet AA, et al. A phase II clinical trial of neoadjuvant ketoconazole and docetaxel chemotherapy before radical prostatectomy in high risk patients. *J Urol*. 2011 Sep;186(3):882-7.
- [191] Thalgott M, Horn T, Heck MM, et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 5;7:20.
- [192] Zurita AJ, Pisters LL, Wang X, et al. Integrating chemohormonal therapy and surgery in known or suspected lymph node metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2015 Sep;18(3):276-80.
- [193] Dreicer R, Magi-Galluzzi C, Zhou M, et al. Phase II trial of neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1138-42.
- [194] Pan J, Chi C, Qian H, et al. Neoadjuvant chemohormonal therapy combined with radical prostatectomy and extended PLND for very high risk locally advanced prostate cancer: A retrospective comparative study. *Urol Oncol*. 2019 Dec;37(12):991-998.
- [195] Magi-Galluzzi C, Zhou M, Reuther AM, et al. Neoadjuvant docetaxel treatment for locally advanced prostate cancer: a clinicopathologic study. *Cancer*. 2007 Sep 15;110(6):1248-54.
- [196] Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 15;11(14):5233-40.